

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

VITRAKVI 25 mg cápsulas duras  
VITRAKVI 100 mg cápsulas duras

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

### VITRAKVI 25 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene sulfato de larotrectinib equivalente a 25 mg de larotrectinib.

### VITRAKVI 100 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene sulfato de larotrectinib equivalente a 100 mg de larotrectinib.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura (cápsula).

### VITRAKVI 25 mg cápsulas duras

Cápsula dura de gelatina blanca opaca, tamaño 2 (18 mm de largo x 6 mm de ancho), con impresión en color azul de la cruz de BAYER y “25 mg” en el cuerpo de la cápsula.

### VITRAKVI 100 mg cápsulas duras

Cápsula dura de gelatina blanca opaca, tamaño 0 (22 mm de largo x 7 mm de ancho), con impresión en color azul de la cruz de BAYER y “100 mg” en el cuerpo de la cápsula.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

VITRAKVI en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con tumores sólidos que presentan una fusión del gen del receptor de tirosina quinasa neurotrófico (*Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase* [NTRK]),

- con una enfermedad localmente avanzada, metastática o cuya resección quirúrgica probablemente genere una elevada morbilidad, y
- con ausencia de opciones terapéuticas satisfactorias (ver secciones 4.4 y 5.1).

### 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con VITRAKVI deben iniciarlo médicos con experiencia en la administración de terapias anticancerosas.

La presencia de una fusión del gen *NTRK* en una muestra tumoral se debe confirmar mediante una prueba validada antes del inicio del tratamiento con VITRAKVI.

## Posología

### *Adultos*

La dosis recomendada en adultos es de 100 mg de larotrectinib dos veces al día, hasta la progresión de la enfermedad o hasta que se produzca una toxicidad inaceptable.

### *Población pediátrica*

La dosificación en los pacientes pediátricos se basa en el área de superficie corporal (ASC). La dosis recomendada en los pacientes pediátricos es de 100 mg/m<sup>2</sup> de larotrectinib dos veces al día, con un máximo de 100 mg por dosis, hasta la progresión de la enfermedad o hasta que se produzca una toxicidad inaceptable.

### *Omisión de una dosis*

Si omite una dosis, el paciente no debe tomar dos dosis al mismo tiempo para compensar la dosis omitida, sino que debe tomar la dosis siguiente a la próxima hora programada. Si el paciente vomita después de tomar una dosis, no debe tomar una dosis adicional para compensar el vómito.

### *Modificación de la dosis*

En todas las reacciones adversas de grado 2, puede ser apropiado continuar con la dosificación, aunque se recomienda una estrecha monitorización para garantizar que no se produce un empeoramiento de la toxicidad.

En todas las reacciones adversas de grado 3 o 4 que no correspondan a anomalías en las pruebas de función hepática:

- Se debe interrumpir la administración de VITRAKVI hasta que la reacción adversa se resuelva o mejore a la situación basal o a grado 1. Reanudar en la siguiente modificación de la dosis si la resolución se produce en un plazo de 4 semanas.
- Se debe suspender permanentemente la administración de VITRAKVI si la reacción adversa no se resuelve en un plazo de 4 semanas.

En la Tabla 1 se facilitan las modificaciones de las dosis recomendadas para VITRAKVI en caso de reacciones adversas.

**Tabla 1: Modificaciones de la dosis recomendada para VITRAKVI en caso de reacciones adversas**

<b>Modificación de la dosis</b>	<b>Pacientes adultos y pediátricos con área de superficie corporal de al menos 1,0 m<sup>2</sup></b>	<b>Pacientes pediátricos con área de superficie corporal inferior a 1,0 m<sup>2</sup></b>
<b>Primera</b>	75 mg dos veces al día	75 mg/m <sup>2</sup> dos veces al día
<b>Segunda</b>	50 mg dos veces al día	50 mg/m <sup>2</sup> dos veces al día
<b>Tercera</b>	100 mg una vez al día	25 mg/m <sup>2</sup> dos veces al día <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Los pacientes pediátricos que reciben una dosis de 25 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día deben continuar con esta dosis incluso si el área de superficie corporal llega a ser superior a 1,0 m<sup>2</sup> durante el tratamiento. La dosis máxima debe ser de 25 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día en la tercera modificación de la dosis.

Se debe suspender permanentemente la administración de VITRAKVI en los pacientes incapaces de tolerar VITRAKVI tras tres modificaciones de la dosis.

En la Tabla 2 se facilitan las modificaciones de las dosis recomendadas en caso de anomalías en las pruebas de función hepática durante el tratamiento con VITRAKVI.

**Tabla 2: Modificaciones de las dosis recomendadas y gestión del tratamiento con VITRAKVI en caso de anomalías en las pruebas de función hepática**

Parámetros analíticos	Medidas recomendadas
ALT y/o AST de grado 2 ( $>3 \times \text{LSN}$ y $\leq 5 \times \text{LSN}$ )	- Realizar análisis sucesivos frecuentes tras la observación de la toxicidad de grado 2, hasta que se resuelva, para determinar si es necesario interrumpir o reducir la dosis.
ALT y/o AST de grado 3 ( $>5 \times \text{LSN}$ y $\leq 20 \times \text{LSN}$ ) o ALT y/o AST de grado 4 ( $>20 \times \text{LSN}$ ), con bilirrubina $<2 \times \text{LSN}$	- Interrumpir el tratamiento hasta que la reacción adversa se resuelva o mejore a la situación basal. Monitorizar frecuentemente la función hepática hasta la resolución o el retorno a la situación basal. Suspender permanentemente el tratamiento si no se resuelve una reacción adversa. - Reanudar en la siguiente modificación de la dosis si se resuelven las reacciones adversas. El tratamiento solo debe reanudarse en los pacientes en los que el beneficio supere al riesgo. - Suspender permanentemente el tratamiento si se produce una elevación de grado 4 de la ALT y/o la AST tras la reanudación del tratamiento.
ALT y/o AST $\geq 3 \times \text{LSN}$ con bilirrubina $\geq 2 \times \text{LSN}$	- Interrumpir el tratamiento y monitorizar frecuentemente la función hepática hasta la resolución o el retorno a la situación basal. - Considerar la suspensión permanente del tratamiento. - El tratamiento solo debe reanudarse en los pacientes en los que el beneficio supere al riesgo. - Si se reanuda el tratamiento, comenzar con la siguiente dosis más baja. Monitorizar frecuentemente la función hepática cuando se reinicie el tratamiento. - Suspender permanentemente el tratamiento si la reacción adversa reaparece tras la reanudación del tratamiento.

ALT alanina aminotransferasa  
AST aspartato aminotransferasa  
LSN límite superior de la normalidad

### Poblaciones especiales

#### *Pacientes de edad avanzada*

No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2).

#### *Insuficiencia hepática*

Se debe reducir la dosis inicial de VITRAKVI en un 50% en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) a grave (Child-Pugh C). No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) (ver sección 5.2).

### *Insuficiencia renal*

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

### *Administración concomitante con inhibidores potentes de CYP3A4*

Si es necesaria la administración concomitante con un inhibidor potente de CYP3A4, se debe reducir la dosis de VITRAKVI en un 50%. Una vez se haya suspendido el inhibidor durante 3 a 5 semividas de eliminación, se debe reanudar VITRAKVI en la dosis administrada antes del inicio del inhibidor de CYP3A4 (ver sección 4.5).

### Forma de administración

VITRAKVI se administra por vía oral.

VITRAKVI se presenta en forma de cápsula o solución oral con biodisponibilidad oral equivalente y puede ser utilizada de forma intercambiable.

Se debe aconsejar al paciente que trague la cápsula entera con un vaso de agua. Debido a su sabor amargo, la cápsula no se debe abrir, masticar ni triturar.

Las cápsulas se pueden tomar acompañadas o no de alimentos, pero no se deben tomar con pomelo ni zumo de pomelo.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Eficacia a través de los tipos de tumores

El beneficio de VITRAKVI se ha establecido en estudios de un solo grupo implicando una muestra relativamente pequeña de pacientes con tumores con una fusión del gen *NTRK*. Los efectos favorables de VITRAKVI se han demostrado en base a la tasa de respuesta global y la duración de la respuesta en un número limitado de tipos de tumores. El efecto podría ser cuantitativamente diferente dependiendo del tipo de tumor, así como de las alteraciones genéticas concomitantes (ver sección 5.1). Por estos motivos, VITRAKVI sólo debe ser usado si no hay opciones terapéuticas para las que el beneficio clínico está establecido, o cuando dichas opciones de tratamiento se hayan agotado (es decir, cuando no existan opciones de tratamiento satisfactorias).

#### Reacciones neurológicas

Se han notificado reacciones neurológicas, incluidas mareo, alteración de la marcha y parestesia, en pacientes tratados con larotrectinib (ver sección 4.8). El inicio de la mayoría de las reacciones neurológicas tuvo lugar en los primeros tres meses de tratamiento. Se debe considerar una interrupción, una reducción o la discontinuación de la administración de VITRAKVI, dependiendo de la gravedad y la persistencia de estos síntomas (ver sección 4.2).

## Hepatotoxicidad

Se han observado anomalías en las pruebas de función hepática, incluyendo aumentos de la ALT, la AST, la fosfatasa alcalina (FA) y la bilirrubina, en los pacientes tratados con larotrectinib (ver sección 4.8). La mayoría de los aumentos de la ALT y la AST se produjeron en los 3 meses siguientes al inicio del tratamiento. Se han notificado casos de hepatotoxicidad con aumentos de la ALT y/o la AST de gravedad de grado 2, 3 o 4 y aumentos de la bilirrubina  $\geq 2$  x LSN en pacientes adultos. En los pacientes con elevaciones de las transaminasas hepáticas, interrumpir la administración, modificar la dosis o suspender permanentemente el tratamiento con VITRAKVI en función de la gravedad (ver sección 4.2).

Se debe monitorizar la función hepática, incluyendo la ALT, la AST, la FA y la bilirrubina antes de la primera dosis, luego cada 2 semanas durante el primer mes de tratamiento, luego mensualmente durante los siguientes 6 meses de tratamiento y luego periódicamente durante el mismo. En los pacientes que presenten elevaciones de las transaminasas, se necesitan análisis más frecuentes (ver sección 4.2).

## Administración concomitante con inductores de CYP3A4/P-gp

Evitar la administración concomitante con inductores potentes o moderados de CYP3A4/P-gp con VITRAKVI debido al riesgo de exposición disminuida (ver sección 4.5).

## Anticoncepción en mujeres y hombres

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos de alta eficacia mientras estén tomando VITRAKVI y durante al menos un mes después de la suspensión del tratamiento (ver secciones 4.5 y 4.6).

Se debe indicar a los hombres en edad reproductiva con pareja no embarazada en edad fértil que usen métodos anticonceptivos de alta eficacia durante el tratamiento con VITRAKVI y hasta al menos un mes después de la última dosis (ver sección 4.6).

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

### Efectos de otros fármacos sobre larotrectinib

#### *Efecto de los inhibidores de CYP3A, P-gp y BCRP sobre larotrectinib*

Larotrectinib es un sustrato de la enzima del citocromo P450 (CYP) 3A, la glucoproteína P (P-gp) y la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP). La administración concomitante de VITRAKVI con inhibidores potentes o moderados de CYP3A e inhibidores de P-gp y BCRP (p. ej., atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, troleandomicina, voriconazol o pomelo) puede aumentar las concentraciones plasmáticas de larotrectinib (ver sección 4.2).

Los datos clínicos en adultos sanos indican que la administración concomitante de una dosis única de 100 mg de VITRAKVI con itraconazol (un potente inhibidor de CYP3A e inhibidor de P-gp y BCRP) en dosis de 200 mg una vez al día durante 7 días, aumenta 2,8 y 4,3 veces la  $C_{max}$  y el AUC de larotrectinib, respectivamente.

Los datos clínicos en adultos sanos indican que la administración concomitante de una dosis única de 100 mg de VITRAKVI con una dosis única de 600 mg de rifampicina (un inhibidor de P-gp y BCRP), aumenta 1,8 y 1,7 veces la  $C_{max}$  y el AUC de larotrectinib, respectivamente.

#### *Efecto de inductores de CYP3A y P-gp sobre larotrectinib*

La administración concomitante de VITRAKVI con inductores potentes o moderados de CYP3A e inductores potentes de P-gp (p. ej., carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifampicina o hierba de San Juan) puede reducir las concentraciones plasmáticas de larotrectinib y debe evitarse (ver sección 4.4).

Los datos clínicos en adultos sanos indican que la administración concomitante de una dosis única de 100 mg de VITRAKVI con rifampicina (un potente inductor de CYP3A y P-gp) en dosis de 600 mg una vez al día durante 11 días, reduce en un 71% y un 81% la  $C_{max}$  y el AUC de larotrectinib, respectivamente. No hay datos clínicos disponibles sobre el efecto de un inductor moderado, pero se espera una disminución en la exposición a larotrectinib.

#### Efectos de larotrectinib sobre otros fármacos

##### *Efectos de larotrectinib sobre los sustratos de CYP3A*

Los datos clínicos en adultos sanos indican que la administración concomitante de VITRAKVI (100 mg dos veces al día durante 10 días) aumenta 1,7 veces la  $C_{max}$  y el AUC del midazolam oral en comparación con el midazolam solo, lo que sugiere que larotrectinib es un inhibidor débil de CYP3A. Se debe actuar con precaución en caso de uso concomitante de sustratos de CYP3A con estrecho margen terapéutico (p. ej., alfentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanilo, pimozida, quinidina, sirolimus o tacrolimus) en pacientes tratados con VITRAKVI. Si es necesario el uso concomitante de estos sustratos de CYP3A con estrecho margen terapéutico en pacientes tratados con VITRAKVI, puede ser necesario reducir las dosis de los sustratos de CYP3A a causa de reacciones adversas.

##### *Efecto de larotrectinib sobre los sustratos de CYP2B6*

Los estudios *in vitro* indican que larotrectinib es un inductor de CYP2B6. La administración concomitante de larotrectinib con sustratos de CYP2B6 (p. ej., bupropion, efavirenz) puede reducir la exposición a los mismos.

##### *Efecto de larotrectinib sobre otros sustratos transportadores*

Los estudios *in vitro* indican que larotrectinib es un inhibidor de OATP1B1. No se han realizado ensayos clínicos para investigar las interacciones con sustratos de OATP1B1. Por lo tanto, no se puede excluir que la administración concomitante de larotrectinib con sustratos de OATP1B1 (p. ej., valsartán, estatinas) pueda aumentar la exposición a los mismos.

##### *Efecto de larotrectinib sobre los sustratos de enzimas reguladas por PXR*

Los estudios *in vitro* indican que larotrectinib es un inductor débil de las enzimas reguladas por PXR (p. ej., la familia CYP2C y UGT). La coadministración de larotrectinib con sustratos de CYP2C8, CYP2C9 o CYP2C19 (p. ej., repaglinida, warfarina, tolbutamida u omeprazol) puede reducir la exposición a los mismos.

##### *Anticonceptivos hormonales*

Actualmente se desconoce si larotrectinib puede reducir la efectividad de los anticonceptivos hormonales de acción sistémica. Por lo tanto, se debe aconsejar a las mujeres que usen anticonceptivos hormonales de acción sistémica, que añadan un método de barrera.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en hombres y mujeres

Debido a su mecanismo de acción, no se puede excluir el daño fetal cuando se administra larotrectinib a una mujer embarazada. Las mujeres en edad fértil se deben someter a una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento con VITRAKVI.

Se debe indicar a las mujeres en edad reproductiva que usen métodos anticonceptivos altamente efectivos durante el tratamiento con VITRAKVI y hasta al menos un mes después de la última dosis. Como actualmente se desconoce si larotrectinib puede reducir la efectividad de los anticonceptivos

hormonales de acción sistémica, se debe aconsejar a las mujeres usuarias de anticonceptivos hormonales de acción sistémica que añadan un método de barrera.

Se debe indicar a los hombres en edad reproductiva con pareja no embarazada en edad fértil que usen métodos anticonceptivos de alta eficacia durante el tratamiento con VITRAKVI y hasta al menos un mes después de la última dosis.

### Embarazo

No hay datos relativos al uso de larotrectinib en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de VITRAKVI durante el embarazo.

### Lactancia

Se desconoce si larotrectinib/metabolitos se excretan en la leche materna.

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.

La lactancia se debe interrumpir durante el tratamiento con VITRAKVI y durante 3 días después de la última dosis.

### Fertilidad

No hay datos clínicos acerca del efecto de larotrectinib sobre la fertilidad. No se observaron efectos relevantes sobre la fertilidad en los estudios de toxicidad a dosis repetidas (ver sección 5.3).

## **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

VITRAKVI tiene una influencia moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se han notificado mareo y fatiga en pacientes tratados con larotrectinib, sobre todo de grados 1 y 2 durante los primeros 3 meses de tratamiento. Esto puede afectar a la capacidad para conducir y utilizar máquinas durante este periodo de tiempo. Se debe aconsejar a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que estén razonablemente seguros de que el tratamiento con VITRAKVI no les afecta de forma adversa (ver sección 4.4).

## **4.8 Reacciones adversas**

### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas de VITRAKVI más frecuentes ( $\geq 20\%$ ) en orden de frecuencia decreciente fueron aumento de la ALT (33%), aumento de la AST (31%), vómitos (28%), anemia (27%), estreñimiento (27%), diarrea (25%), náuseas (23%), fatiga (22%) y mareo (20%).

La mayoría de las reacciones adversas fueron de grado 2 o 3. El grado 4 fue el grado más alto notificado para las reacciones adversas de reducción del recuento de neutrófilos (2%), aumento de la ALT, aumento de la AST, reducción del recuento de leucocitos, reducción del recuento de plaquetas, debilidad muscular y aumento de la fosfatasa alcalina en sangre (cada uno  $<1\%$ ). El grado más alto notificado fue el grado 3 para las reacciones adversas de anemia (7%), aumento de peso (4%), diarrea (3%), alteración de la marcha (1%) y fatiga, mareo, parestesia, náuseas, mialgia y vómitos (cada uno  $<1\%$ ).

La suspensión permanente de VITRAKVI debido a reacciones adversas surgidas durante el tratamiento ocurrió en el 2% de los pacientes (2 casos de reducción del recuento de neutrófilos, 1 caso cada uno de aumento de la ALT, aumento de la AST, alteración de la marcha, vómitos, debilidad muscular, fatiga y náuseas). La mayoría de las reacciones adversas que llevaron a una reducción de la dosis tuvieron lugar en los primeros tres meses de tratamiento.

### Tabla de reacciones adversas

La seguridad de VITRAKVI fue evaluada en 335 pacientes con cáncer positivo para fusión TRK en alguno de los tres ensayos clínicos en curso, los estudios 1, 2 (“NAVIGATE”) y 3 (“SCOUT”) y durante la poscomercialización. Las características de la población de seguridad consistían en pacientes con una mediana de edad de 39,0 años (intervalo: 0,1; 90) con un 37% de pacientes pediátricos. La mediana del tiempo en tratamiento para la población global de seguridad (n=335) fue de 14,5 meses (intervalo: 0,0; 75,2).

En la Tabla 3 y en la Tabla 4 se indican las reacciones adversas medicamentosas notificadas en los pacientes (n=335) tratados con VITRAKVI.

Las reacciones adversas medicamentosas se categorizan según clasificación por órganos y sistemas. Los grupos de frecuencia se definen de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

**Tabla 3: Reacciones adversas medicamentosas notificadas en los pacientes con cáncer positivos para fusión TRK tratados con VITRAKVI en la dosis recomendada (población global de seguridad, n=335) y durante la poscomercialización**

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Frecuencia	Todos los grados	Grados 3 y 4
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Anemia Reducción del recuento de neutrófilos (neutropenia) Reducción del recuento de leucocitos (leucopenia)	
	Frecuentes	Reducción del recuento de plaquetas (trombocitopenia)	Anemia Reducción del recuento de neutrófilos (neutropenia) <sup>a</sup>
	Poco frecuentes		Reducción del recuento de leucocitos (leucopenia) <sup>a, b</sup> Reducción del recuento de plaquetas (trombocitopenia) <sup>a</sup>
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Mareo	
	Frecuentes	Alteración de la marcha Parestesia	Alteración de la marcha
	Poco frecuentes		Mareo Parestesia
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas Estreñimiento Vómitos Diarrea	
	Frecuentes	Disgeusia <sup>c</sup>	Diarrea
	Poco frecuentes		Vómitos Náuseas
Trastornos hepatobiliares	Frecuencia no conocida	Lesión hepática <sup>d</sup>	Lesión hepática <sup>a</sup>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Mialgia	
	Frecuentes	Debilidad muscular	
	Poco frecuentes		Mialgia Debilidad muscular <sup>a, b</sup>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga	
	Poco frecuentes		Fatiga
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Aumento de la alanina aminotransferasa (ALT) Aumento de la aspartato aminotransferasa (AST) Aumento de peso (aumento de peso anómalo)	
	Frecuentes	Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	Aumento de la alanina aminotransferasa (ALT) <sup>a</sup> Aumento de la aspartato aminotransferasa (AST) <sup>a</sup> Aumento de peso (aumento de peso anómalo)
	Poco frecuentes		Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre <sup>a, b</sup>

<sup>a</sup> Se notificaron reacciones de grado 4.

<sup>b</sup> La frecuencia de cada grado fue <1%.

<sup>c</sup> La reacción adversa medicamentosa disgeusia incluye los términos preferentes “disgeusia” y “trastorno del gusto”.

<sup>d</sup> Incluye casos con ALT/AST  $\geq 3$  x LSN y bilirrubina  $\geq 2$  x LSN.

**Tabla 4: Reacciones adversas medicamentosas notificadas en los pacientes pediátricos con cáncer positivos para fusión TRK tratados con VITRAKVI en la dosis recomendada (n=124); todos los grados**

<b>Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Lactantes y niños pequeños (n=42)<sup>a</sup></b>	<b>Niños (n=59)<sup>b</sup></b>	<b>Adolescentes (n=23)<sup>c</sup></b>	<b>Pacientes pediátricos (n=124)</b>
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	Muy frecuentes	Anemia Reducción del recuento de neutrófilos (neutropenia) Reducción del recuento de leucocitos (leucopenia) Reducción del recuento de plaquetas (trombocitopenia)	Anemia Reducción del recuento de neutrófilos (neutropenia) Reducción del recuento de leucocitos (leucopenia)	Anemia Reducción del recuento de neutrófilos (neutropenia) Reducción del recuento de leucocitos (leucopenia)	Anemia Reducción del recuento de neutrófilos (neutropenia) Reducción del recuento de leucocitos (leucopenia) Reducción del recuento de plaquetas (trombocitopenia)
	Frecuentes		Reducción del recuento de plaquetas (trombocitopenia)	Reducción del recuento de plaquetas (trombocitopenia)	
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Muy frecuentes			Mareo	
	Frecuentes	Mareo	Mareo Parestesia Alteración de la marcha	Parestesia Alteración de la marcha	Mareo Parestesia Alteración de la marcha
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Muy frecuentes	Náuseas Estreñimiento Vómitos Diarrea	Náuseas Estreñimiento Vómitos Diarrea	Náuseas Estreñimiento Vómitos Diarrea	Náuseas Estreñimiento Vómitos Diarrea
	Frecuentes		Disgeusia		Disgeusia
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Muy frecuentes		Mialgia	Mialgia	
	Frecuentes		Debilidad muscular	Debilidad muscular	Mialgia Debilidad muscular
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Muy frecuentes	Fatiga	Fatiga	Fatiga	Fatiga
<b>Exploraciones complementarias</b>	Muy frecuentes	Aumento de la alanina aminotransferasa (ALT) Aumento de la aspartato aminotransferasa (AST) Aumento de peso (aumento de peso anómalo)	Aumento de la alanina aminotransferasa (ALT) Aumento de la aspartato aminotransferasa (AST) Aumento de peso (aumento de peso anómalo)	Aumento de la alanina aminotransferasa (ALT) Aumento de la aspartato aminotransferasa (AST) Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	Aumento de la alanina aminotransferasa (ALT) Aumento de la aspartato aminotransferasa (AST) Aumento de peso (aumento de peso anómalo)

		Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre			Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre
	Frecuentes		Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	Aumento de peso (aumento de peso anómalo)	

<sup>a</sup> Lactantes y niños pequeños (de 28 días a 23 meses): Se notificaron 5 reacciones de grado 4 de reducción del recuento de neutrófilos (neutropenia) y 2 de aumento de la fosfatasa alcalina en sangre. Las reacciones de grado 3 incluyeron 12 casos de reducción del recuento de neutrófilos (neutropenia), 3 casos de cada de anemia, aumento de la ALT y aumento de peso (aumento de peso anómalo), 2 casos de cada de aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, diarrea y vómitos y 1 caso de aumento de la AST.

<sup>b</sup> Niños (de 2 a 11 años): Se notificó 1 reacción de grado 4 de reducción del recuento de leucocitos. 6 casos notificados de grado 3 de reducción del recuento de neutrófilos (neutropenia), 2 casos de cada de anemia y diarrea y 1 caso de cada de aumento de la ALT, aumento de la AST, alteración de la marcha, vómitos, aumento de peso (aumento de peso anómalo), parestesia y mialgia.

<sup>c</sup> Adolescentes (de 12 a <18 años): No se notificaron reacciones de grado 4. Se notificaron reacciones de grado 3 en 1 caso de cada de fatiga, alteración de la marcha y debilidad muscular.

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

#### *Reacciones neurológicas*

En la base de datos de seguridad global (n=335), las reacciones adversas neurológicas de máximo grado observadas fueron de grado 3 o 4, aparecieron en 10 (3%) pacientes y consistieron en alteración de la marcha (4 pacientes, 1%), mareo (3 pacientes, <1%) y parestesia (3 pacientes, <1%). La incidencia global fue del 20% para el mareo, del 7% para la parestesia y del 5% para la alteración de la marcha. Las reacciones neurológicas que conllevaron una modificación de la dosis o interrupciones del tratamiento consistieron en mareo (<1%) y parestesia (<1%). Un paciente suspendió permanentemente el tratamiento debido a la alteración de la marcha de grado 3. En todos los casos excepto en uno, los pacientes con datos de actividad antitumoral que precisaron una reducción de la dosis pudieron continuar la administración en una dosis y/o pauta reducidas (ver sección 4.4).

#### *Hepatotoxicidad*

Se han observado anomalías en las pruebas de función hepática, incluyendo ALT, AST, FA y bilirrubina, en pacientes tratados con VITRAKVI.

En la base de datos de seguridad global (n=335), la elevación de transaminasas de máximo grado observada fue un aumento de la ALT de grado 4 en 6 pacientes (2%) y un aumento de la AST en 3 pacientes (1%) y aumentos de la ALT y de la AST de grado 3 en 17 (5%) y 16 (5%) pacientes, respectivamente. La mayoría de las elevaciones de grado 3 fueron transitorias, aparecieron en los primeros tres meses de tratamiento y se resolvieron a grado 1 en los meses 3-4. Se observaron aumentos de la ALT y de la AST de grado 2 en 34 (10%) y 32 (10%) pacientes, respectivamente, y aumentos de la ALT y de la AST de grado 1 en 157 (47%) y 158 (47%) pacientes, respectivamente. Los aumentos de la ALT y la AST que llevaron a modificaciones de la dosis o a interrupciones del tratamiento se produjeron en 13 (5%) y 12 (5%) pacientes, respectivamente (ver sección 4.4). Un paciente suspendió permanentemente el tratamiento debido a aumentos de la ALT y de la AST de grado 3-4.

Se han notificado casos de hepatotoxicidad con aumentos de la ALT y/o la AST de gravedad de grado 2, 3 o 4 y aumentos de la bilirrubina  $\geq 2$  x LSN en pacientes adultos. En algunos casos, se interrumpió la administración de VITRAKVI y se reanudó con una dosis más baja, mientras que, en otros, el tratamiento se suspendió permanentemente (ver sección 4.4).

## Información adicional sobre poblaciones especiales

### *Población pediátrica*

De los 335 pacientes tratados con VITRAKVI, 124 (37%) pacientes tenían una edad comprendida desde el nacimiento hasta < 18 años de edad (n=13 desde el nacimiento hasta < 3 meses, n=4 ≥ 3 meses hasta < 6 meses, n=17 ≥ 6 meses hasta < 12 meses, n=8 ≥ 12 meses hasta < 2 años, n=27 ≥ 2 años hasta < 6 años, n=32 ≥ 6 años hasta < 12 años, n=23 ≥ 12 años hasta < 18 años). La mayoría de las reacciones adversas presentaron una gravedad de grado 1 o 2 y se resolvieron sin modificar la dosis ni interrumpir el tratamiento con VITRAKVI. En general, las reacciones adversas de grado 3 o 4 fueron observadas más frecuentemente en pacientes < 6 años de edad. Éstas fueron notificadas en el 69% de pacientes desde el nacimiento hasta < 3 meses y en el 48% de los pacientes ≥ 3 meses hasta < 6 años. Se ha notificado reducción del recuento de neutrófilos que ha provocado la interrupción del fármaco del ensayo, la modificación de la dosis y la interrupción de la dosis.

### *Pacientes de edad avanzada*

De los 335 pacientes de la población de seguridad global que recibieron VITRAKVI, 65 (19%) tenían una edad igual o superior a 65 años y 20 (6%) una edad igual o superior a 75 años. El perfil de seguridad en los pacientes de mayor edad (≥65 años) concuerda con el observado en los pacientes de menor edad. Las reacciones adversas de mareo (32% frente a 28% en todos los adultos), anemia (32% frente a 25% en todos los adultos), debilidad muscular (14% frente a 11% en todos los adultos), y alteración de la marcha (8% frente a 5% en todos los adultos) fueron más frecuentes en los pacientes de edad igual o superior a 65 años.

## Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

## **4.9 Sobredosis**

Existe experiencia limitada con la sobredosis de VITRAKVI. No se han establecido los síntomas de la sobredosis. En caso de sobredosis, los médicos deben seguir las medidas generales de apoyo y administrar tratamiento sintomático.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: fármacos antineoplásicos e inmunomoduladores, fármacos antineoplásicos, inhibidores de la proteínquinasa; Código ATC: L01EX12.

### Mecanismo de acción

Larotrectinib es un inhibidor selectivo del receptor de la tropomiosina quinasa (TRK), competitivo con el trifosfato de adenosina (ATP), que fue racionalmente diseñado para evitar actividad sobre otras quinasas. La diana de larotrectinib es la familia de proteínas TRK, entre las que se encuentran TRKA, TRKB y TRKC, codificadas por los genes *NTRK1*, *NTRK2* y *NTRK3*, respectivamente. En un amplio panel de ensayos con enzimas purificadas, larotrectinib inhibió a TRKA, TRKB y TRKC con unos valores de  $CI_{50}$  comprendidos entre 5 y 11 nM. La única actividad quinasa adicional tuvo lugar en concentraciones 100 veces más altas. En los modelos tumorales *in vitro* e *in vivo*, larotrectinib demostró actividad antitumoral en células con activación constitutiva de las proteínas TRK resultantes de fusiones de genes, delección de un dominio regulador proteico o en células con sobreexpresión de proteínas TRK.

Los genes de fusión resultantes de reordenamientos cromosómicos de los genes humanos NTRK1, NTRK2 y NTRK3, llevan a la formación de proteínas de fusión TRK oncogénicas. Estas nuevas proteínas oncogénicas quiméricas resultantes se expresan de forma aberrante impulsando la actividad quinasa de forma constitutiva, con la subsiguiente activación de vías de señalización celular descendentes implicadas en la proliferación y la supervivencia de las células y el consiguiente cáncer con fusión positiva de TRK.

Se han observado mutaciones de resistencia adquirida tras la progresión con inhibidores de TRK. Larotrectinib presentó una actividad mínima en las líneas celulares con mutaciones puntuales en el dominio de la quinasa TRKA, incluida la mutación de resistencia adquirida clínicamente identificada, G595R. Entre las mutaciones puntuales del dominio de la quinasa TRKC con resistencia adquirida clínicamente identificada a larotrectinib se encuentran G623R, G696A y F617L.

Se desconocen las causas moleculares a la resistencia primaria a larotrectinib. Es por ello que se desconoce si la presencia de un controlador concomitante oncogénico además de una fusión del gen *NTRK* afecta la eficacia de la inhibición TRK. El impacto medido de cualquier alteración genómica concomitante en la eficacia de larotrectinib se incluye más adelante (ver eficacia clínica).

### Efecto farmacodinámico

#### *Electrofisiología cardiaca*

En 36 sujetos adultos sanos tratados con dosis únicas de 100 mg a 900 mg, VITRAKVI no prolongó el intervalo QT en ningún grado clínicamente relevante.

La dosis de 200 mg corresponde a una exposición máxima ( $C_{max}$ ) similar a la observada con larotrectinib 100 mg dos veces al día en el estado estacionario. Se observó un acortamiento del QTcF con la administración de VITRAKVI, con un efecto medio máximo observado entre 3 y 24 horas después de la  $C_{max}$ , con una reducción de la media geométrica del QTcF con respecto a la situación basal de -13,2 ms (intervalo: -10 a -15,6 ms). No se ha establecido la relevancia clínica de este hallazgo.

### Eficacia clínica

#### *Sinopsis de los ensayos*

La eficacia y la seguridad de VITRAKVI se estudiaron en tres ensayos clínicos multicéntricos, abiertos y de un solo grupo en pacientes oncológicos adultos y pediátricos (Tabla 5). Los ensayos aún siguen en curso.

En los ensayos 1 y 3 (“SCOUT”), se permitió participar a pacientes con y sin fusión documentada de genes *NTRK*. Los pacientes reclutados en el ensayo 2 (“NAVIGATE”) tenían que presentar un cáncer con fusión positiva de TRK. El conjunto de análisis primario combinado de la eficacia incluyó a 272 pacientes con cáncer con fusión positiva de TRK reclutados en estos tres ensayos, con enfermedad medible conforme a los criterios de evaluación de la respuesta en los tumores sólidos (RECIST v1.1), un tumor primario fuera del SNC y tratados con al menos una dosis de larotrectinib en julio de 2022. Estos pacientes tenían que haber recibido tratamiento estándar previo adecuado para su tipo de tumor y estadio de la enfermedad o, en opinión del investigador, tendrían que haber sido sometidos a cirugía radical (como una amputación de un miembro, una resección facial o un procedimiento causante de parálisis) o probablemente no tolerarían o no recibirían un beneficio clínicamente significativo de los tratamientos con pautas de cuidado estándar disponibles en el contexto de una enfermedad avanzada. Las variables principales de eficacia fueron la tasa de respuesta global (TRG) y la duración de la respuesta (DR), determinadas por un comité de revisión independiente (CRI) en régimen de enmascaramiento.

Además, 41 pacientes con tumores primarios del SNC y enfermedad medible en la situación basal recibieron tratamiento en el ensayo 2 (“NAVIGATE”) y en el ensayo 3 (“SCOUT”). Cuarenta de los 41 pacientes con tumores primarios del SNC habían recibido tratamiento oncológico previo (cirugía, radioterapia y/o terapia sistémica previa). El investigador evaluó las respuestas tumorales utilizando los criterios de evaluación de la respuesta en neuroncología (RANO) o RECIST v1.1.

La identificación de las fusiones de los genes *NTRK* se realizó en muestras de tejido para los métodos de análisis molecular de secuenciación de nueva generación (NGS) en 276 pacientes, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en 14 pacientes, la hibridación fluorescente *in situ* (FISH) en 18 pacientes y otros métodos de análisis (secuenciación, la tecnología Nanostring, secuenciación Sanger o Microarray Cromosómico) en 5 pacientes.

**Tabla 5: Ensayos clínicos que contribuyeron a los análisis de la eficacia en los tumores sólidos y primarios del SNC**

Nombre del ensayo, diseño y población de pacientes	Dosis y formulación	Tipos de tumores incluidos en el análisis de la eficacia	n
<p><b>Ensayo 1</b> NCT02122913</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fase 1, abierto, con escalado de dosis y estudio de expansión; en la fase de expansión se requirieron tumores con una fusión en un gen <i>NTRK</i></li> <li>• Pacientes adultos (<math>\geq 18</math> años) con tumores sólidos avanzados con una fusión en un gen <i>NTRK</i></li> </ul>	<p>Dosis de hasta 200 mg una o dos veces al día (cápsulas de 25 mg, 100 mg o solución oral de 20 mg/ml)</p>	<p>Tiroides (n=4) Glándula salival (n=3) GIST (n=2)<sup>a</sup> Sarcoma de partes blandas (n=2) CPNM (n=1)<sup>b, c</sup> Cáncer primario desconocido (n=1)</p>	<p>13</p>
<p><b>Ensayo 2 “NAVIGATE”</b> NCT02576431</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estudio “basket” de fase 2 multinacional, abierto</li> <li>• Pacientes adultos y pediátricos <math>\geq 12</math> años con tumores sólidos avanzados con una fusión en un gen <i>NTRK</i></li> </ul>	<p>100 mg dos veces al día (cápsulas de 25 mg, 100 mg o solución oral de 20 mg/ml)</p>	<p>Sarcoma de partes blandas (n=27) Tiroides (n=25)<sup>b</sup> CPNM (n=24)<sup>b, c</sup> Glándula salival (n=22) Colon (n=18) Primario del SNC (n=15) Melanoma (n=8)<sup>b</sup> Páncreas (n=6) Mama, no secretor (n=6)<sup>b</sup> Mama, secretor (n=4) Colangiocarcinoma (n=4) GIST (n=3)<sup>a</sup> Próstata (n=2) Apéndice, cáncer de pulmón carcinoide atípico, sarcoma óseo, cuello uterino, hepático<sup>e</sup>, duodenal, conducto auditivo externo<sup>b</sup>, gástrico, esofágico, CPM<sup>b, d</sup>, rectal, timo, cáncer primario desconocido, urotelial, útero (n=1 cada uno)</p>	<p>179</p>

<p><b>Ensayo 3 “SCOUT”</b> NCT02637687</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ensayo fase 1/2, multinacional, abierto, con escalado de dosis y estudio de expansión; en la cohorte de expansión de la fase 2 se requirieron tumores sólidos avanzados con una fusión en un gen <i>NTRK</i>, incluido el fibrosarcoma infantil localmente avanzado</li> <li>• Pacientes pediátricos <math>\geq 1</math> mes a 21 años con cáncer avanzado o tumores primarios del SNC</li> </ul>	<p>Dosis de hasta 100 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día (cápsulas de 25 mg, 100 mg o solución oral de 20 mg/ml)</p>	<p>Fibrosarcoma infantil (n=49) Sarcoma de partes blandas (n=39)<sup>b</sup> Primario del SNC (n=26) Nefroma mesoblástico congénito (n=2) Sarcoma óseo (n=2) Tiroides (n=1) Melanoma (n=1) Mama, secretor (n=1)</p>	<p>121</p>
<p>Número total de pacientes (n)*</p>			<p>313</p>

\* constituido por 272 pacientes con evaluación de la respuesta tumoral por parte del CRI y 41 pacientes con tumores primarios del SNC (incluidos astrocitoma, ganglioglioma, glioblastoma, glioma, tumores glioneuronales, tumores neuronales y neurogliales mixtos y tumor neuroectodérmico primitivo, no específico) con evaluación de la respuesta tumoral por parte del investigador

<sup>a</sup> GIST: tumor del estroma gastrointestinal

<sup>b</sup> se observaron metástasis cerebrales en algunos pacientes con los siguientes tipos de tumor: pulmón (CPNM, CPM), tiroides, melanoma, cáncer de mama (no secretor), conducto auditivo externo y sarcoma de partes blandas

<sup>c</sup> CPNM: cáncer de pulmón no microcítico

<sup>d</sup> CPM: cáncer de pulmón microcítico

<sup>e</sup> carcinoma hepatocelular

Las características basales de los 272 pacientes combinados con tumores sólidos con una fusión de un gen *NTRK* fueron las siguientes: mediana de edad 41 años (intervalo: 0-90 años); 35% <18 años de edad y 65%  $\geq 18$  años; 57% blancos y 49% varones; ECOG PS 0-1 (89%), 2 (9%) o 3 (2%). El 92 % de los pacientes habían recibido tratamiento oncológico previo, definido como cirugía, radioterapia o terapia sistémica. De ellos, el 72% habían recibido terapia sistémica previa, con una mediana de 1 pauta terapéutica sistémica previa. El 26% de todos los pacientes no habían recibido terapia sistémica previa. De esos 272 pacientes, los tipos de tumores más frecuentemente representados fueron el sarcoma de partes blandas (25%), el fibrosarcoma infantil (18%), el cáncer de tiroides (11%), el cáncer de pulmón (10%) y el tumor de glándulas salivales (9%).

Las características basales de los 41 pacientes con tumores primarios del SNC con una fusión de un gen *NTRK* evaluada por el investigador fueron las siguientes: mediana de edad 11 años (intervalo: 1-79 años); 28 pacientes <18 años y 13 pacientes  $\geq 18$  años; 28 pacientes blancos y 20 pacientes varones; ECOG PS 0-1 (36 pacientes) o 2 (4 pacientes). Cuarenta (98%) de los pacientes habían recibido tratamiento oncológico previo, definido como cirugía, radioterapia o terapia sistémica. Hubo una mediana de 1 pauta terapéutica sistémica previa recibida.

### Resultados de eficacia

En la Tabla 6 y en la Tabla 7 se presentan los resultados de eficacia combinados para la tasa de respuesta global, la duración de la respuesta y el tiempo transcurrido hasta la primera respuesta en la población de análisis primario (n=272) y después, añadiendo la población con tumores primarios del SNC (n=41), resultando en la población combinada (n=313).

**Tabla 6: Resultados combinados de eficacia en los tumores sólidos incluyendo y excluyendo tumores primarios del SNC**

Parámetro de eficacia	Análisis de los tumores sólidos excluyendo tumores primarios del SNC (n=272) <sup>a</sup>	Análisis de los tumores sólidos incluyendo tumores primarios del SNC (n=313) <sup>a, b</sup>
Tasa de respuesta global (TRG) % (n) [IC del 95 %]	67% (182) [61, 72]	61% (191) [55, 66]
Respuesta completa (RC)	23% (62)	20% (63)
Respuesta patológica completa <sup>c</sup>	5% (13)	4% (13)
Respuesta parcial (RP)	39% (107)	37% (115)
Tiempo transcurrido hasta la primera respuesta (mediana, meses) [intervalo]	1,84 [0,89; 22,90]	1,84 [0,89; 22,90]
Duración de la respuesta (mediana, meses) [intervalo] % con una duración ≥12 meses % con una duración ≥24 meses % con una duración ≥36 meses	43,3 [0,0+; 65,4+] 80% 66% 54%	41,5 [0,0+; 65,4+] 79% 64% 52%

+ denota en curso

<sup>a</sup> Análisis del comité de revisión independiente conforme a RECIST v1.1 para los tumores sólidos, excepto los tumores primarios del SNC (272 pacientes).

<sup>b</sup> Evaluación del investigador utilizando los criterios RANO o los criterios RECIST v1.1 para los tumores primarios del SNC (41 pacientes).

<sup>c</sup> Una respuesta patológica completa fue una respuesta completa lograda por los pacientes tratados con larotrectinib y sometidos posteriormente a una resección quirúrgica sin células tumorales viables y con márgenes negativos en la evaluación posquirúrgica de la patología. La mejor respuesta prequirúrgica de estos pacientes se reclasificó como respuesta patológica completa tras la intervención conforme a RECIST v.1.1.

**Tabla 7: Tasa de respuesta global y duración de la respuesta por tipo de tumor\***

Tipo de tumor	Pacientes (n=313)	TRG <sup>a</sup>		meses			DR
		%	IC del 95%	≥12	≥24	≥36	Intervalo (meses)
Sarcoma de partes blandas	68	68%	55%, 78%	84%	70%	49%	0,03+, 65,5
Fibrosarcoma infantil	49	92%	80%, 98%	80%	60%	53%	1,6+, 64,2+
Primario del SNC	41	22%	11%, 38%	60%	50%	50%	3,5, 39,4+
Tiroides	30	63%	44%, 80%	89%	65%	54%	3,7+, 64,3+
Pulmón	27	74%	54%, 89%	72%	56%	42%	1,9+, 45,1+
Glándula salival	25	84%	64%, 95%	90%	86%	74%	7,4, 59,1+
Colon	18	50%	26%, 74%	86%	86%	43%	5,2, 39,4
Mama	11						
No secretor <sup>c</sup>	6	50%	12%, 88%	67%	67%	67%	7,4, 45,3+
Secretor <sup>b</sup>	5	80%	28%, 99%	75%	75%	NA	11,1+, 31,5
Melanoma	9	44%	14%, 79%	50%	NA	NA	1,9+, 23,2+
Páncreas	6	17%	0%, 64%	0%	0%	0%	5,8, 5,8
Tumor del estroma gastrointestinal	5	80%	28%, 99%	75%	38%	38%	9,5, 50,4+
Sarcoma óseo	3	33%	1%, 91%	0%	0%	0%	9,5, 9,5
Nefroma mesoblástico congénito	2	100%	16%, 100%	100%	100%	100%	29,4+, 44,5

DR: duración de la respuesta

NA: no alcanzado

\* no se dispone de datos para los siguientes tipos de tumores: colangiocarcinoma (n=4); próstata, cáncer primario desconocido (n=2 cada uno); apéndice, cuello uterino, hepático, duodenal, conducto auditivo externo, gástrico, esofágico, rectal, timo, urotelial, útero (n=1 cada uno)

+ denota respuesta en curso

- <sup>a</sup> evaluado por el análisis del comité de revisión independiente conforme a RECIST v1.1 para todos los tipos de tumores excepto los pacientes con un tumor primario del SNC que se valoraron conforme a la evaluación del investigador utilizando los criterios RANO o los criterios RECIST v1.1
- <sup>b</sup> con 3 respuestas completas, 1 respuesta parcial
- <sup>c</sup> con 1 respuesta completa, 2 respuestas parciales

Debido a la rareza del cáncer con fusión positiva TRK, se estudió a pacientes con múltiples tipos de tumor con un número limitado de pacientes en algunos de ellos, causando incerteza en la tasa de respuesta global (TRG) estimada por tipo de tumor. La TRG en la población total puede no reflejar la respuesta esperada en un tipo de tumor específico.

En la subpoblación adulta (n=178), la TRG fue del 58%. En la subpoblación pediátrica (n=94), la TRG fue del 84%.

En 238 pacientes con caracterización molecular amplia antes del tratamiento con larotrectinib, la TRG en 128 pacientes que tenían otras alteraciones genómicas además de la fusión al gen *NTRK* fue de 52% y en 110 pacientes sin otras alteraciones genómicas, la TRG fue de 76%.

### Conjunto de análisis primario combinado

El conjunto de análisis primario combinado consistió en 272 pacientes y no se incluyeron tumores primarios del SNC. La mediana del tiempo en tratamiento antes de la progresión de la enfermedad fue de 19,6 meses (intervalo: 0,10 a 75,2 meses) basado en el corte de datos de Julio 2022. El 57% de los pacientes habían recibido VITRAKVI durante 12 meses o más, el 34% durante 24 meses o más y el 21% durante 36 meses o más, con el seguimiento aún en curso en el momento del análisis.

En el momento del análisis, la mediana de la duración de la respuesta es de 43,3 meses (intervalo: 0,0+ a 65,4+), un estimado 80% [IC del 95%: 74, 86] de los pacientes presentaban respuestas de 12 meses o más de duración, un 66% [IC del 95%: 58, 74] de 24 meses o más y un 51% [IC del 95%: 42, 60] de 36 meses o más. El ochenta y seis por ciento (86%) [IC del 95%: 82, 90] de los pacientes tratados estaban vivos un año después del inicio del tratamiento, el 77% [IC del 95%: 72, 82] después de dos años tras el inicio del tratamiento y el 72% [IC del 95%: 66, 78] después de tres años sin que se hubiera alcanzado aún la mediana de la supervivencia global. La mediana de la supervivencia libre de progresión fue de 30,8 meses en el momento del análisis, con una tasa de supervivencia libre de progresión del 65% [IC del 95%: 59, 71] al cabo de un año, del 56% [IC del 95%: 49, 62] a los dos años y del 43% [IC del 95%: 36, 50] a los tres años.

La mediana del cambio en el tamaño del tumor en el conjunto de análisis primarios combinados fue de una reducción del 79%.

### Pacientes con tumores primarios del SNC

En el momento del corte de los datos, en los 41 pacientes con tumores primarios del SNC se observó una respuesta confirmada en 9 pacientes (22%), mostrando 1 de los 41 pacientes (2%) una respuesta completa y 8 pacientes (20%) una respuesta parcial. Otros 20 pacientes (49%) tenían enfermedad estable. Doce pacientes (29%) tenían enfermedad progresiva. En el momento del corte de los datos, el tiempo de tratamiento oscilaba entre 1,7 y 50,9 meses y se encontraba en curso en 13 de los 41 pacientes, uno de los cuales recibió tratamiento después de la progresión.

### Aprobación condicional

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información sobre este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y esta ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

En los pacientes oncológicos tratados con cápsulas de VITRAKVI, las concentraciones plasmáticas

máximas ( $C_{max}$ ) de larotrectinib se alcanzaron aproximadamente 1 hora después de la administración. La semivida ( $t_{1/2}$ ) es de aproximadamente 3 horas y el estado estacionario se alcanza en un plazo de 8 días con una acumulación sistémica de 1,6 veces. En la dosis recomendada de 100 mg administrados dos veces al día, las medias aritméticas ( $\pm$  desviación estándar) en el estado estacionario de la  $C_{max}$  y el AUC diaria en los adultos fueron de  $914 \pm 445$  ng/ml y  $5.410 \pm 3.813$  ng\*h/ml, respectivamente. Los estudios *in vitro* indican que larotrectinib no es un sustrato ni de OATP1B1 ni de OATP1B3.

Los estudios *in vitro* indican que larotrectinib no inhibe a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6 en concentraciones clínicamente relevantes y es improbable que afecte al aclaramiento de los sustratos de estas CYPs.

Los estudios *in vitro* indican que larotrectinib no inhibe a los transportadores BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B3, BSEP, MATE1 y MATE2-K en concentraciones clínicamente relevantes y es improbable que afecte al aclaramiento de los sustratos de estos transportadores.

### Absorción

VITRAKVI se presenta en formulaciones de cápsula y solución oral.

La biodisponibilidad absoluta media de larotrectinib fue del 34% (intervalo: 32% a 37%) tras una dosis oral única de 100 mg. En sujetos adultos sanos, el AUC de larotrectinib de la formulación en solución oral fue similar a la de la cápsula, con una  $C_{max}$  un 36% más alta con la formulación en solución oral.

La  $C_{max}$  de larotrectinib se redujo en aproximadamente un 35% y no hubo ningún efecto sobre el AUC en sujetos sanos tratados con VITRAKVI tras una comida de alto contenido graso y calórico, en comparación con la  $C_{max}$  y el AUC tras ayuno nocturno.

### *Efecto de los fármacos elevadores del pH gástrico sobre larotrectinib*

La solubilidad de larotrectinib depende del pH. Los estudios *in vitro* muestran que en volúmenes de líquido aplicables al tracto gastrointestinal (GI), larotrectinib es completamente soluble a lo largo de todo el intervalo de pH del tracto GI. Por lo tanto, es improbable que larotrectinib se vea afectado por los fármacos modificadores del pH.

### Distribución

El volumen de distribución medio de larotrectinib en sujetos adultos sanos fue de 48 l tras la administración intravenosa de un microtrazador IV junto con una dosis oral de 100 mg. La unión de larotrectinib a las proteínas plasmáticas humanas *in vitro* fue de aproximadamente el 70% e independiente de la concentración del fármaco. El cociente de la concentración sangre/plasma fue de aproximadamente 0,9.

### Biotransformación

Larotrectinib se metabolizó predominantemente a través de CYP3A4/5 *in vitro*. Tras la administración oral de una dosis única de 100 mg de larotrectinib marcado radiactivamente a sujetos adultos sanos, larotrectinib inalterado (19%) y un O-glucurónido formado tras la pérdida de la mitad hidroxipirrolidina-urea (26%) fueron los principales componentes farmacológicos radiactivos circulantes.

### Eliminación

La semivida de larotrectinib en el plasma de los pacientes con cáncer tratados con 100 mg dos veces al día de VITRAKVI fue de aproximadamente 3 horas. El aclaramiento (Acl) medio de larotrectinib fue de aproximadamente 34 l/h tras la administración intravenosa de un microtrazador IV junto con una dosis oral de 100 mg de VITRAKVI.

## Excreción

Tras la administración oral de 100 mg de larotrectinib marcado radiactivamente a sujetos adultos sanos, el 58% de la radiactividad administrada se recuperó en las heces y el 39% en la orina, y cuando se administró una dosis de microtrazador IV junto con una dosis oral de 100 mg de larotrectinib, el 35% de la radiactividad administrada se recuperó en las heces y el 53% en la orina. La fracción excretada en forma de fármaco inalterado por la orina fue del 29% tras la dosis de microtrazador IV, lo que indica que la excreción renal directa representó un 29% del aclaramiento total.

## Linealidad/No linealidad

El área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC) y la concentración plasmática máxima ( $C_{max}$ ) de larotrectinib tras una dosis única en los sujetos adultos sanos fueron proporcionales a la dosis hasta los 400 mg y ligeramente más altas que proporcionales en dosis de 600 a 900 mg.

## Poblaciones especiales

### *Pacientes pediátricos*

En base a un análisis farmacocinético de población, la exposición ( $C_{max}$  y AUC) en los pacientes pediátricos en la dosis recomendada de 100 mg/m<sup>2</sup> con un máximo de 100 mg dos veces al día fue superior a la de los adultos ( $\geq 18$  años de edad) tratados con la dosis de 100 mg dos veces al día (ver Tabla 8).

Los datos que definen la exposición en niños pequeños (1 mes a  $< 2$  años de edad) a la dosis recomendada son limitados (n=40).

**Tabla 8: Exposición ( $C_{max}$  y AUC en el día 1<sup>a</sup>) en grupos de pacientes por grupo de edad a la dosis recomendada de 100 mg/m<sup>2</sup> con un máximo de 100 mg dos veces al día**

Grupo de edad	n=348 <sup>b</sup>	Diferencia de veces comparado a pacientes $\geq 18$ años de edad <sup>c</sup>	
		$C_{max}$	AUC <sup>a</sup>
1 a $< 3$ meses	9	4,2	4,5
3 a $< 6$ meses	4	2,6	2,5
6 a $< 12$ meses	18	2,5	1,9
1 a $< 2$ años	9	2,0	1,4
2 a $< 6$ años	31	2,0	1,4
6 a $< 12$ años	26	1,5	1,2
12 a $< 18$ años	27	1,2	1,0
$\geq 18$ años	224	1,0	1,0

<sup>a</sup> área bajo la curva de la concentración plasmática frente al intervalo de tiempo de 24 horas en el día 1

<sup>b</sup> número de pacientes del corte de datos de 26 de noviembre de 2020

<sup>c</sup> la diferencia de veces es la relación entre el grupo de edad indicado y el grupo de  $\geq 18$  años. Una diferencia de veces de 1 equivale a no diferencia

### *Pacientes de edad avanzada*

Hay datos limitados en los pacientes de edad avanzada. Solo se dispone de datos farmacocinéticos en 2 pacientes mayores de 65 años.

### *Pacientes con insuficiencia hepática*

Se realizó un estudio farmacocinético en sujetos con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A), moderada (Child-Pugh B) y grave (Child-Pugh C) y en sujetos adultos sanos de control con función hepática normal agrupados por edad, índice de masa corporal y sexo. Todos los sujetos recibieron una dosis única de 100 mg de larotrectinib. Se observó un aumento del AUC<sub>0-inf</sub> de larotrectinib en los sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y grave 1,3, 2 y 3,2 veces superior, respectivamente, a la de los sujetos con función hepática normal. Se observó que la  $C_{max}$  experimentó un ligero aumento de 1,1, 1,1 y 1,5 veces, respectivamente.

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

Se realizó un estudio farmacocinético en sujetos con enfermedad renal terminal que necesitaban diálisis y en sujetos adultos sanos de control con función renal normal agrupados por edad, índice de masa corporal y sexo. Todos los sujetos recibieron una dosis única de 100 mg de larotrectinib. Se observó un aumento de la  $C_{max}$  y el  $AUC_{0-inf}$  de larotrectinib por 1,25 y 1,46 veces, respectivamente, en los sujetos con insuficiencia renal frente a los sujetos con función renal normal.

#### *Otras poblaciones especiales*

El sexo no pareció influir en la farmacocinética de larotrectinib en un grado clínicamente significativo. No hubo datos suficientes para investigar la potencial influencia de la raza sobre la exposición sistémica a larotrectinib.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

#### Toxicidad sistémica

La toxicidad sistémica se evaluó en estudios de administración oral diaria durante un máximo de 3 meses en ratas y monos. Solo se observaron lesiones cutáneas limitantes de la dosis en las ratas y fueron las principales responsables de la morbimortalidad. No se observaron lesiones cutáneas en los monos.

Los signos clínicos de toxicidad gastrointestinal fueron limitantes de la dosis en los monos. En las ratas, se observó toxicidad grave (STD10) en dosis correspondientes a 1 a 2 veces el AUC humana en la dosis clínica recomendada. No se observó toxicidad sistémica relevante en los monos en dosis correspondientes a >10 veces el AUC humana en la dosis clínica recomendada.

#### Embriotoxicidad/Teratogenia

Larotrectinib no fue teratogénico ni embriotóxico cuando se administró diariamente durante el periodo de organogénesis a ratas y conejas gestantes en dosis tóxicas para las madres, por ejemplo, correspondientes a 32 veces (ratas) y 16 veces (conejas) el AUC humana en la dosis clínica recomendada. Larotrectinib atraviesa la placenta en ambas especies.

#### Toxicidad para la reproducción

No se han realizado estudios de fertilidad con larotrectinib. En los estudios de toxicidad de 3 meses de duración, larotrectinib no tuvo efecto histológico sobre los órganos reproductores masculinos de ratas y monos en las dosis más altas estudiadas correspondientes a aproximadamente 7 veces (ratas macho) y 10 veces (monos macho) el AUC humana en la dosis clínica recomendada. Además, larotrectinib no tuvo efecto sobre la espermatogénesis en las ratas.

En un estudio a dosis repetidas de 1 mes de duración en ratas, se observaron un menor número de cuerpos lúteos, una incidencia aumentada de anestro y una reducción del peso uterino con atrofia uterina; estos efectos fueron reversibles. No se observaron efectos sobre los órganos reproductores femeninos en los estudios de toxicidad de 3 meses de duración en ratas y monos en dosis correspondientes a aproximadamente 3 veces (ratas hembra) y 17 veces (monos hembra) el AUC humana en la dosis clínica recomendada.

Se administró larotrectinib a ratas jóvenes desde el día posnatal (DPN) 7 al 70. Se observó mortalidad antes del destete (antes del DPN 21) en el nivel de dosis altas correspondiente a 2,5 a 4 veces el AUC en la dosis recomendada. Se constataron efectos sobre el crecimiento y el sistema nervioso en niveles de 0,5 a 4 veces el AUC en la dosis recomendada. El aumento de peso corporal se redujo en los cachorros machos y hembras antes del destete, con un aumento posterior al destete en las hembras al final de la exposición, mientras que en los machos también se constató una reducción de la ganancia de peso corporal después del destete, sin recuperación. La reducción del crecimiento en los machos se asoció a un retraso de la pubertad. Los efectos sobre el sistema nervioso (es decir, alteraciones en la funcionalidad en las patas traseras y, probablemente, aumento del cierre palpebral) mostraron una recuperación parcial. También se notificó una reducción de la tasa de gestación a pesar de un apareamiento normal en el nivel de dosis altas.

## Genotoxicidad y carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con larotrectinib. Larotrectinib no fue mutágeno en los ensayos de mutación inversa en bacterias (Ames) ni en los ensayos de mutagénesis en mamíferos *in vitro*. Larotrectinib fue negativo en la prueba de micronúcleos murinos *in vivo* en la dosis máxima tolerada de 500 mg/kg.

## Farmacología de seguridad

La farmacología de seguridad de larotrectinib se evaluó en varios estudios *in vitro* e *in vivo* en los que se analizaron los efectos sobre los sistemas cardiovascular, nervioso central, respiratorio y GI en diversas especies. Larotrectinib no tuvo efecto adverso sobre los parámetros hemodinámicos ni sobre los intervalos ECG en las telemetrías realizadas a los monos con exposiciones ( $C_{max}$ ) aproximadamente 6 veces superiores a las exposiciones terapéuticas humanas. Larotrectinib no se asoció a hallazgos neuroconductuales en los animales adultos (ratas, ratones y monos cangrejeros) en una exposición ( $C_{max}$ ) al menos 7 veces superiores a la exposición humana. Larotrectinib no tuvo efecto sobre la función respiratoria en las ratas en exposiciones ( $C_{max}$ ) al menos 8 veces superiores a la exposición terapéutica humana. En las ratas, larotrectinib aceleró el tránsito intestinal y aumentó la secreción y acidez gástricas.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Cubierta de la cápsula

Gelatina

Dióxido de titanio (E 171)

#### Tinta de impresión

Goma laca, blanqueada y desparafinada

Laca de aluminio índigo carmín (E 132)

Dióxido de titanio (E 171)

Propilenglicol (E 1520)

Dimeticona 1000

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Frascos de polietileno de alta densidad (HDPE), con cierre de rosca de polipropileno (PP) a prueba de niños y lámina de polietileno (PE) termosellada.

Cada caja contiene un frasco con 56 cápsulas duras.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Alemania

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/19/1385/001 – VITRAKVI 25 mg  
EU/1/19/1385/002 – VITRAKVI 100 mg

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 19 de septiembre de 2019  
Fecha de la última renovación: 07 de julio de 2023

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

VITRAKVI 20 mg/ml solución oral

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución oral contiene sulfato de larotrectinib equivalente a 20 mg de larotrectinib.

### Excipientes con efecto conocido:

Cada ml de solución oral contiene 295 mg de sacarosa, 22 mg de sorbitol, 1,2 mg de propilenglicol y 0,2 mg de parahidroxibenzoato de metilo.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución oral.

Solución clara, de color amarillo a naranja.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

VITRAKVI en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con tumores sólidos que presentan una fusión del gen del receptor de tirosina quinasa neurotrófico (*Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase* [NTRK]),

- con una enfermedad localmente avanzada, metastática o cuya resección quirúrgica probablemente genere una elevada morbilidad, y
- con ausencia de opciones terapéuticas satisfactorias (ver secciones 4.4 y 5.1).

### 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con VITRAKVI deben iniciarlo médicos con experiencia en la administración de terapias anticancerosas.

La presencia de una fusión del gen *NTRK* en una muestra tumoral se debe confirmar mediante una prueba validada antes del inicio del tratamiento con VITRAKVI.

### Posología

#### *Adultos*

La dosis recomendada en adultos es de 100 mg de larotrectinib dos veces al día, hasta la progresión de la enfermedad o hasta que se produzca una toxicidad inaceptable.

### *Población pediátrica*

La dosificación en los pacientes pediátricos se basa en el área de superficie corporal (ASC). La dosis recomendada en los pacientes pediátricos es de 100 mg/m<sup>2</sup> de larotrectinib dos veces al día, con un máximo de 100 mg por dosis, hasta la progresión de la enfermedad o hasta que se produzca una toxicidad inaceptable.

### *Omisión de una dosis*

Si omite una dosis, el paciente no debe tomar dos dosis al mismo tiempo para compensar la dosis omitida, sino que debe tomar la dosis siguiente a la próxima hora programada. Si el paciente vomita después de tomar una dosis, no debe tomar una dosis adicional para compensar el vómito.

### *Modificación de la dosis*

En todas las reacciones adversas de grado 2, puede ser apropiado continuar con la dosificación, aunque se recomienda una estrecha monitorización para garantizar que no se produce un empeoramiento de la toxicidad.

En todas las reacciones adversas de grado 3 o 4 que no correspondan a anomalías en las pruebas de función hepática:

- Se debe interrumpir la administración de VITRAKVI hasta que la reacción adversa se resuelva o mejore a la situación basal o a grado 1. Reanudar en la siguiente modificación de la dosis si la resolución se produce en un plazo de 4 semanas.
- Se debe suspender permanentemente la administración de VITRAKVI si la reacción adversa no se resuelve en un plazo de 4 semanas.

En la Tabla 1 se facilitan las modificaciones de las dosis recomendadas para VITRAKVI en caso de reacciones adversas.

**Tabla 1: Modificaciones de la dosis recomendada para VITRAKVI en caso de reacciones adversas**

<b>Modificación de la dosis</b>	<b>Pacientes adultos y pediátricos con área de superficie corporal de al menos 1,0 m<sup>2</sup></b>	<b>Pacientes pediátricos con área de superficie corporal inferior a 1,0 m<sup>2</sup></b>
<b>Primera</b>	75 mg dos veces al día	75 mg/m <sup>2</sup> dos veces al día
<b>Segunda</b>	50 mg dos veces al día	50 mg/m <sup>2</sup> dos veces al día
<b>Tercera</b>	100 mg una vez al día	25 mg/m <sup>2</sup> dos veces al día <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Los pacientes pediátricos que reciben una dosis de 25 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día deben continuar con esta dosis incluso si el área de superficie corporal llega a ser superior a 1,0 m<sup>2</sup> durante el tratamiento. La dosis máxima debe ser de 25 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día en la tercera modificación de la dosis.

Se debe suspender permanentemente la administración de VITRAKVI en los pacientes incapaces de tolerar VITRAKVI tras tres modificaciones de la dosis.

En la Tabla 2 se facilitan las modificaciones de las dosis recomendadas en caso de anomalías en las pruebas de función hepática durante el tratamiento con VITRAKVI.

**Tabla 2: Modificaciones de las dosis recomendadas y gestión del tratamiento con VITRAKVI en caso de anomalías en las pruebas de función hepática**

Parámetros analíticos	Medidas recomendadas
ALT y/o AST de grado 2 ( $>3 \times \text{LSN}$ y $\leq 5 \times \text{LSN}$ )	- Realizar análisis sucesivos frecuentes tras la observación de la toxicidad de grado 2, hasta que se resuelva, para determinar si es necesario interrumpir o reducir la dosis.
ALT y/o AST de grado 3 ( $>5 \times \text{LSN}$ y $\leq 20 \times \text{LSN}$ ) o ALT y/o AST de grado 4 ( $>20 \times \text{LSN}$ ), con bilirrubina $<2 \times \text{LSN}$	- Interrumpir el tratamiento hasta que la reacción adversa se resuelva o mejore a la situación basal. Monitorizar frecuentemente la función hepática hasta la resolución o el retorno a la situación basal. Suspender permanentemente el tratamiento si no se resuelve una reacción adversa. - Reanudar en la siguiente modificación de la dosis si se resuelven las reacciones adversas. El tratamiento solo debe reanudarse en los pacientes en los que el beneficio supere al riesgo. - Suspender permanentemente el tratamiento si se produce una elevación de grado 4 de la ALT y/o la AST tras la reanudación del tratamiento.
ALT y/o AST $\geq 3 \times \text{LSN}$ con bilirrubina $\geq 2 \times \text{LSN}$	- Interrumpir el tratamiento y monitorizar frecuentemente la función hepática hasta la resolución o el retorno a la situación basal. - Considerar la suspensión permanente del tratamiento. - El tratamiento solo debe reanudarse en los pacientes en los que el beneficio supere al riesgo. - Si se reanuda el tratamiento, comenzar con la siguiente dosis más baja. Monitorizar frecuentemente la función hepática cuando se reinicie el tratamiento. - Suspender permanentemente el tratamiento si la reacción adversa reaparece tras la reanudación del tratamiento.

ALT alanina aminotransferasa  
AST aspartato aminotransferasa  
LSN límite superior de la normalidad

### Poblaciones especiales

#### *Pacientes de edad avanzada*

No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2).

#### *Insuficiencia hepática*

Se debe reducir la dosis inicial de VITRAKVI en un 50% en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) a grave (Child-Pugh C). No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) (ver sección 5.2).

### *Insuficiencia renal*

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

### *Administración concomitante con inhibidores potentes de CYP3A4*

Si es necesaria la administración concomitante con un inhibidor potente de CYP3A4, se debe reducir la dosis de VITRAKVI en un 50%. Una vez se haya suspendido el inhibidor durante 3 a 5 semividas de eliminación, se debe reanudar VITRAKVI en la dosis administrada antes del inicio del inhibidor de CYP3A4 (ver sección 4.5).

### Forma de administración

VITRAKVI se administra por vía oral.

VITRAKVI se presenta en forma de cápsula o solución oral con biodisponibilidad oral equivalente y puede ser utilizada de forma intercambiable.

La solución oral se debe administrar por boca utilizando una jeringa oral de 1 ml o 5 ml de volumen o por vía entérica mediante la utilización de una sonda de alimentación nasogástrica.

- Para dosis inferiores a 1 ml, se debe utilizar una jeringa oral de 1 ml. El volumen de dosis calculado debe redondearse al 0,1 ml más próximo.
- Para dosis iguales o superiores a 1 ml, se debe utilizar una jeringa oral de 5 ml. El volumen de dosis calculado debe redondearse al 0,2 ml más próximo.
- Si se administra mediante sonda de alimentación nasogástrica, no se debe mezclar VITRAKVI con fórmulas de alimentación, ya que pueden provocar interacciones con las mismas que generen bloqueos de la sonda.
- Para consultar las instrucciones de uso de las jeringas orales y las sondas de alimentación, ver sección 6.6.

La solución oral se puede tomar acompañada o no de alimentos, pero no se debe tomar con pomelo ni zumo de pomelo.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Eficacia a través de los tipos de tumores

El beneficio de VITRAKVI se ha establecido en estudios de un solo grupo implicando una muestra relativamente pequeña de pacientes con tumores con una fusión del gen *NTRK*. Los efectos favorables de VITRAKVI se han demostrado en base a la tasa de respuesta global y la duración de la respuesta en un número limitado de tipos de tumores. El efecto podría ser cuantitativamente diferente dependiendo del tipo de tumor, así como de las alteraciones genéticas concomitantes (ver sección 5.1). Por estos motivos, VITRAKVI sólo debe ser usado si no hay opciones terapéuticas para las que el beneficio clínico está establecido, o cuando dichas opciones de tratamiento se hayan agotado (es decir, cuando no existan opciones de tratamiento satisfactorias).

#### Reacciones neurológicas

Se han notificado reacciones neurológicas, incluidas mareo, alteración de la marcha y parestesia, en pacientes tratados con larotrectinib (ver sección 4.8). El inicio de la mayoría de las reacciones neurológicas tuvo lugar en los primeros tres meses de tratamiento. Se debe considerar una interrupción, una reducción o la discontinuación de la administración de VITRAKVI, dependiendo de la gravedad y la persistencia de estos síntomas (ver sección 4.2).

## Hepatotoxicidad

Se han observado anomalías en las pruebas de función hepática, incluyendo aumentos de la ALT, la AST, la fosfatasa alcalina (FA) y la bilirrubina, en los pacientes tratados con larotrectinib (ver sección 4.8). La mayoría de los aumentos de la ALT y la AST se produjeron en los 3 meses siguientes al inicio del tratamiento. Se han notificado casos de hepatotoxicidad con aumentos de la ALT y/o la AST de gravedad de grado 2, 3 o 4 y aumentos de la bilirrubina  $\geq 2$  x LSN en pacientes adultos. En los pacientes con elevaciones de las transaminasas hepáticas, interrumpir la administración, modificar la dosis o suspender permanentemente el tratamiento con VITRAKVI en función de la gravedad (ver sección 4.2).

Se debe monitorizar la función hepática, incluyendo la ALT, la AST, la FA y la bilirrubina antes de la primera dosis, luego cada 2 semanas durante el primer mes de tratamiento, luego mensualmente durante los siguientes 6 meses de tratamiento y luego periódicamente durante el mismo. En los pacientes que presenten elevaciones de las transaminasas, se necesitan análisis más frecuentes (ver sección 4.2).

## Administración concomitante con inductores de CYP3A4/P-gp

Evitar la administración concomitante con inductores potentes o moderados de CYP3A4/P-gp con VITRAKVI debido al riesgo de exposición disminuida (ver sección 4.5).

## Anticoncepción en mujeres y hombres

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos de alta eficacia mientras estén tomando VITRAKVI y durante al menos un mes después de la suspensión del tratamiento (ver secciones 4.5 y 4.6).

Se debe indicar a los hombres en edad reproductiva con pareja no embarazada en edad fértil que usen métodos anticonceptivos de alta eficacia durante el tratamiento con VITRAKVI y hasta al menos un mes después de la última dosis (ver sección 4.6).

## Información importante sobre algunos de los componentes

Sacarosa: puede ser perjudicial para los dientes. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción a la glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

Sorbitol: los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) no deben tomar este medicamento.

Sodio: este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por 5 ml; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Propilenglicol: la administración conjunta con cualquier sustrato para la alcohol deshidrogenasa tal como el etanol puede provocar reacciones adversas graves en recién nacidos.

Parahidroxibenzoato: puede causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

## 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

### Efectos de otros fármacos sobre larotrectinib

#### *Efecto de los inhibidores de CYP3A, P-gp y BCRP sobre larotrectinib*

Larotrectinib es un sustrato de la enzima del citocromo P450 (CYP) 3A, la glucoproteína P (P-gp) y la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP). La administración concomitante de VITRAKVI con inhibidores potentes o moderados de CYP3A e inhibidores de P-gp y BCRP (p. ej., atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, troleandomicina, voriconazol o pomelo) puede aumentar las concentraciones plasmáticas de larotrectinib (ver sección 4.2).

Los datos clínicos en adultos sanos indican que la administración concomitante de una dosis única de 100 mg de VITRAKVI con itraconazol (un potente inhibidor de CYP3A e inhibidor de P-gp y BCRP) en dosis de 200 mg una vez al día durante 7 días, aumenta 2,8 y 4,3 veces la  $C_{max}$  y el AUC de larotrectinib, respectivamente.

Los datos clínicos en adultos sanos indican que la administración concomitante de una dosis única de 100 mg de VITRAKVI con una dosis única de 600 mg de rifampicina (un inhibidor de P-gp y BCRP), aumenta 1,8 y 1,7 veces la  $C_{max}$  y el AUC de larotrectinib, respectivamente.

#### *Efecto de inductores de CYP3A y P-gp sobre larotrectinib*

La administración concomitante de VITRAKVI con inductores potentes o moderados de CYP3A e inductores potentes de P-gp (p. ej., carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifampicina o hierba de San Juan) puede reducir las concentraciones plasmáticas de larotrectinib y debe evitarse (ver sección 4.4).

Los datos clínicos en adultos sanos indican que la administración concomitante de una dosis única de 100 mg de VITRAKVI con rifampicina (un potente inductor de CYP3A y P-gp) en dosis de 600 mg una vez al día durante 11 días, reduce en un 71% y un 81% la  $C_{max}$  y el AUC de larotrectinib, respectivamente. No hay datos clínicos disponibles sobre el efecto de un inductor moderado, pero se espera una disminución en la exposición a larotrectinib.

### Efectos de larotrectinib sobre otros fármacos

#### *Efectos de larotrectinib sobre los sustratos de CYP3A*

Los datos clínicos en adultos sanos indican que la administración concomitante de VITRAKVI (100 mg dos veces al día durante 10 días) aumenta 1,7 veces la  $C_{max}$  y el AUC del midazolam oral en comparación con el midazolam solo, lo que sugiere que larotrectinib es un inhibidor débil de CYP3A. Se debe actuar con precaución en caso de uso concomitante de sustratos de CYP3A con estrecho margen terapéutico (p. ej., alfentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanilo, pimozida, quinidina, sirolimus o tacrolimus) en pacientes tratados con VITRAKVI. Si es necesario el uso concomitante de estos sustratos de CYP3A con estrecho margen terapéutico en pacientes tratados con VITRAKVI, puede ser necesario reducir las dosis de los sustratos de CYP3A a causa de reacciones adversas.

#### *Efecto de larotrectinib sobre los sustratos de CYP2B6*

Los estudios *in vitro* indican que larotrectinib es un inductor de CYP2B6. La administración concomitante de larotrectinib con sustratos de CYP2B6 (p. ej., bupropion, efavirenz) puede reducir la exposición a los mismos.

#### *Efecto de larotrectinib sobre otros sustratos transportadores*

Los estudios *in vitro* indican que larotrectinib es un inhibidor de OATP1B1. No se han realizado ensayos clínicos para investigar las interacciones con sustratos de OATP1B1. Por lo tanto, no se puede excluir que la administración concomitante de larotrectinib con sustratos de OATP1B1 (p. ej., valsartán, estatinas) pueda aumentar la exposición a los mismos.

#### *Efecto de larotrectinib sobre los sustratos de enzimas reguladas por PXR*

Los estudios *in vitro* indican que larotrectinib es un inductor débil de las enzimas reguladas por PXR (p. ej., la familia CYP2C y UGT). La coadministración de larotrectinib con sustratos de CYP2C8, CYP2C9 o CYP2C19 (p. ej., repaglinida, warfarina, tolbutamida u omeprazol) puede reducir la exposición a los mismos.

#### *Anticonceptivos hormonales*

Actualmente se desconoce si larotrectinib puede reducir la efectividad de los anticonceptivos hormonales de acción sistémica. Por lo tanto, se debe aconsejar a las mujeres que usen de anticonceptivos hormonales de acción sistémica que añadan un método de barrera.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en hombres y mujeres

Debido a su mecanismo de acción, no se puede excluir el daño fetal cuando se administra larotrectinib a una mujer embarazada. Las mujeres en edad fértil se deben someter a una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento con VITRAKVI.

Se debe indicar a las mujeres en edad reproductiva que usen métodos anticonceptivos altamente efectivos durante el tratamiento con VITRAKVI y hasta al menos un mes después de la última dosis. Como actualmente se desconoce si larotrectinib puede reducir la efectividad de los anticonceptivos hormonales de acción sistémica, se debe aconsejar a las mujeres usuarias de anticonceptivos hormonales de acción sistémica que añadan un método de barrera.

Se debe indicar a los hombres en edad reproductiva con pareja no embarazada en edad fértil que usen métodos anticonceptivos de alta eficacia durante el tratamiento con VITRAKVI y hasta al menos un mes después de la última dosis.

### Embarazo

No hay datos relativos al uso de larotrectinib en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de VITRAKVI durante el embarazo.

### Lactancia

Se desconoce si larotrectinib/metabolitos se excretan en la leche materna.

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.

La lactancia se debe interrumpir durante el tratamiento con VITRAKVI y durante 3 días después de la última dosis.

### Fertilidad

No hay datos clínicos acerca del efecto de larotrectinib sobre la fertilidad. No se observaron efectos relevantes sobre la fertilidad en los estudios de toxicidad a dosis repetidas (ver sección 5.3).

## **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

VITRAKVI tiene una influencia moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se han notificado mareo y fatiga en pacientes tratados con larotrectinib, sobre todo de grados 1 y 2 durante los primeros 3 meses de tratamiento. Esto puede afectar a la capacidad para conducir y utilizar máquinas durante este periodo de tiempo. Se debe aconsejar a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que estén razonablemente seguros de que el tratamiento con VITRAKVI no les afecta de forma adversa (ver sección 4.4).

## 4.8 Reacciones adversas

### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas de VITRAKVI más frecuentes ( $\geq 20\%$ ) en orden de frecuencia decreciente fueron aumento de la ALT (33%), aumento de la AST (31%), vómitos (28%), anemia (27%), estreñimiento (27%), diarrea (25%), náuseas (23%), fatiga (22%) y mareo (20%).

La mayoría de las reacciones adversas fueron de grado 2 o 3. El grado 4 fue el grado más alto notificado para las reacciones adversas de reducción del recuento de neutrófilos (2%), aumento de la ALT, aumento de la AST, reducción del recuento de leucocitos, reducción del recuento de plaquetas, debilidad muscular y aumento de la fosfatasa alcalina en sangre (cada uno  $< 1\%$ ). El grado más alto notificado fue el grado 3 para las reacciones adversas de anemia (7%), aumento de peso (4%), diarrea (3%), alteración de la marcha (1%) y fatiga, mareo, parestesia, náuseas, mialgia y vómitos (cada uno  $< 1\%$ ).

La suspensión permanente de VITRAKVI debido a reacciones adversas surgidas durante el tratamiento ocurrió en el 2% de los pacientes (2 casos de reducción del recuento de neutrófilos, 1 caso cada uno de aumento de la ALT, aumento de la AST, alteración de la marcha, vómitos, debilidad muscular, fatiga y náuseas). La mayoría de las reacciones adversas que llevaron a una reducción de la dosis tuvieron lugar en los primeros tres meses de tratamiento.

### Tabla de reacciones adversas

La seguridad de VITRAKVI fue evaluada en 335 pacientes con cáncer positivo para fusión TRK en uno de tres ensayos clínicos en curso, los estudios 1, 2 (“NAVIGATE”) y 3 (“SCOUT”) y durante la poscomercialización. Las características de la población de seguridad consistían en pacientes con una mediana de edad de 39,0 años (intervalo: 0,1; 90) con un 37% de pacientes pediátricos. La mediana del tiempo en tratamiento para la población global (n=335) de seguridad fue de 14,5 meses (intervalo: 0,0; 75,2).

En la Tabla 3 y en la Tabla 4 se indican las reacciones adversas medicamentosas notificadas en los pacientes (n=335) tratados con VITRAKVI.

Las reacciones adversas medicamentosas se categorizan según clasificación por órganos y sistemas. Los grupos de frecuencia se definen de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

**Tabla 3: Reacciones adversas medicamentosas notificadas en los pacientes con cáncer positivos para fusión TRK tratados con VITRAKVI en la dosis recomendada (población global de seguridad, n=335) y durante la poscomercialización**

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Frecuencia	Todos los grados	Grados 3 y 4
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	Muy frecuentes	Anemia Reducción del recuento de neutrófilos (neutropenia) Reducción del recuento de leucocitos (leucopenia)	
	Frecuentes	Reducción del recuento de plaquetas (trombocitopenia)	Anemia Reducción del recuento de neutrófilos (neutropenia) <sup>a</sup>
	Poco frecuentes		Reducción del recuento de leucocitos (leucopenia) <sup>a, b</sup> Reducción del recuento de plaquetas (trombocitopenia) <sup>a</sup>
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Muy frecuentes	Mareo	
	Frecuentes	Alteración de la marcha Parestesia	Alteración de la marcha
	Poco frecuentes		Mareo Parestesia
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Muy frecuentes	Náuseas Estreñimiento Vómitos Diarrea	
	Frecuentes	Disgeusia <sup>c</sup>	Diarrea
	Poco frecuentes		Vómitos Náuseas
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	Frecuencia no conocida	Lesión hepática <sup>d</sup>	Lesión hepática <sup>a</sup>
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Muy frecuentes	Mialgia	
	Frecuentes	Debilidad muscular	
	Poco frecuentes		Mialgia Debilidad muscular <sup>a, b</sup>
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Muy frecuentes	Fatiga	
	Poco frecuentes		Fatiga
<b>Exploraciones complementarias</b>	Muy frecuentes	Aumento de la alanina aminotransferasa (ALT) Aumento de la aspartato aminotransferasa (AST) Aumento de peso (aumento de peso anómalo)	
	Frecuentes	Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	Aumento de la alanina aminotransferasa (ALT) <sup>a</sup> Aumento de la aspartato aminotransferasa (AST) <sup>a</sup> Aumento de peso (aumento de peso anómalo)
	Poco frecuentes		Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre <sup>a, b</sup>

<sup>a</sup> Se notificaron reacciones de grado 4.

<sup>b</sup> La frecuencia de cada grado fue < 1%.

<sup>c</sup> La reacción adversa medicamentosa disgeusia incluye los términos preferentes “disgeusia” y “trastorno del gusto”.

<sup>d</sup> Incluye casos con ALT/AST  $\geq 3$  x LSN y bilirrubina  $\geq 2$  x LSN.

**Tabla 4: Reacciones adversas medicamentosas notificadas en los pacientes pediátricos con cáncer positivos para fusión TRK tratados con VITRAKVI en la dosis recomendada (n=124); todos los grados**

<b>Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Lactantes y niños pequeños (n=42)<sup>a</sup></b>	<b>Niños (n=59)<sup>b</sup></b>	<b>Adolescentes (n=23)<sup>c</sup></b>	<b>Pacientes pediátricos (n=124)</b>
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	Muy frecuentes	Anemia Reducción del recuento de neutrófilos (neutropenia) Reducción del recuento de leucocitos (leucopenia) Reducción del recuento de plaquetas (trombocitopenia)	Anemia Reducción del recuento de neutrófilos (neutropenia) Reducción del recuento de leucocitos (leucopenia)	Anemia Reducción del recuento de neutrófilos (neutropenia) Reducción del recuento de leucocitos (leucopenia)	Anemia Reducción del recuento de neutrófilos (neutropenia) Reducción del recuento de leucocitos (leucopenia) Reducción del recuento de plaquetas (trombocitopenia)
	Frecuentes		Reducción del recuento de plaquetas (trombocitopenia)	Reducción del recuento de plaquetas (trombocitopenia)	
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Muy frecuentes			Mareo	
	Frecuentes	Mareo	Mareo Parestesia Alteración de la marcha	Parestesia Alteración de la marcha	Mareo Parestesia Alteración de la marcha
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Muy frecuentes	Náuseas Estreñimiento Vómitos Diarrea	Náuseas Estreñimiento Vómitos Diarrea	Náuseas Estreñimiento Vómitos Diarrea	Náuseas Estreñimiento Vómitos Diarrea
	Frecuentes		Disgeusia		Disgeusia
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Muy frecuentes		Mialgia	Mialgia	
	Frecuentes		Debilidad muscular	Debilidad muscular	Mialgia Debilidad muscular
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Muy frecuentes	Fatiga	Fatiga	Fatiga	Fatiga
<b>Exploraciones complementarias</b>	Muy frecuentes	Aumento de la alanina aminotransferasa (ALT) Aumento de la aspartato aminotransferasa (AST) Aumento de peso (aumento de peso anómalo) Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	Aumento de la alanina aminotransferasa (ALT) Aumento de la aspartato aminotransferasa (AST) Aumento de peso (aumento de peso anómalo)	Aumento de la alanina aminotransferasa (ALT) Aumento de la aspartato aminotransferasa (AST) Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	Aumento de la alanina aminotransferasa (ALT) Aumento de la aspartato aminotransferasa (AST) Aumento de peso (aumento de peso anómalo) Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre

	Frecuentes		Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	Aumento de peso (aumento de peso anómalo)	
--	------------	--	--	---	--

- <sup>a</sup> Lactantes y niños pequeños (de 28 días a 23 meses): Se notificaron 5 reacciones de grado 4 de reducción del recuento de neutrófilos (neutropenia) y 2 de aumento de la fosfatasa alcalina en sangre. Las reacciones de grado 3 incluyeron 12 casos de reducción del recuento de neutrófilos (neutropenia), 3 casos de cada de anemia, aumento de la ALT y aumento de peso (aumento de peso anómalo), 2 casos de cada de aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, diarrea y vómitos y 1 caso de aumento de la AST.
- <sup>b</sup> Niños (de 2 a 11 años): Se notificó 1 reacción de grado 4 de reducción del recuento de leucocitos. 6 casos notificados de grado 3 de reducción del recuento de neutrófilos (neutropenia), 2 casos de cada de anemia y diarrea y 1 caso de cada de aumento de la ALT, aumento de la AST, alteración de la marcha, vómitos, aumento de peso (aumento de peso anómalo), parestesia y mialgia.
- <sup>c</sup> Adolescentes (de 12 a <18 años): No se notificaron reacciones de grado 4. Se notificaron reacciones de grado 3 en 1 caso de cada de fatiga, alteración de la marcha y debilidad muscular.

## Descripción de reacciones adversas seleccionadas

### *Reacciones neurológicas*

En la base de datos de seguridad global (n=335), las reacciones adversas neurológicas de máximo grado observadas fueron de grado 3 o 4, aparecieron en 10 (3%) pacientes y consistieron en alteración de la marcha (4 pacientes, 1%), mareo (3 pacientes, <1%) y parestesia (3 pacientes, <1%). La incidencia global fue del 20% para el mareo, del 7% para la parestesia y del 5% para la alteración de la marcha. Las reacciones neurológicas que conllevaron una modificación de la dosis o interrupciones del tratamiento consistieron en mareo (<1%) y parestesia (<1%). Un paciente suspendió permanentemente el tratamiento debido a la alteración de la marcha de grado 3. En todos los casos excepto en uno, los pacientes con datos de actividad antitumoral que precisaron una reducción de la dosis pudieron continuar la administración en una dosis y/o pauta reducidas (ver sección 4.4).

### *Hepatotoxicidad*

Se han observado anomalías en las pruebas de función hepática, incluyendo ALT, AST, FA y bilirrubina, en pacientes tratados con VITRAKVI.

En la base de datos de seguridad global (n=335), la elevación de transaminasas de máximo grado observada fue un aumento de la ALT de grado 4 en 6 pacientes (2%) y un aumento de la AST en 3 pacientes (1%) y aumentos de la ALT y de la AST de grado 3 en 17 (5%) y 16 (5%) pacientes, respectivamente. La mayoría de las elevaciones de grado 3 fueron transitorias, aparecieron en los primeros tres meses de tratamiento y se resolvieron a grado 1 en los meses 3-4. Se observaron aumentos de la ALT y de la AST de grado 2 en 34 (10%) y 32 (10%) pacientes, respectivamente, y aumentos de la ALT y de la AST de grado 1 en 157 (47%) y 158 (47%) pacientes, respectivamente. Los aumentos de la ALT y la AST que llevaron a modificaciones de la dosis o a interrupciones del tratamiento se produjeron en 13 (5%) y 12 (5%) pacientes, respectivamente (ver sección 4.4). Un paciente suspendió permanentemente el tratamiento debido a aumentos de la ALT y de la AST de grado 3-4.

Se han notificado casos de hepatotoxicidad con aumentos de la ALT y/o la AST de gravedad de grado 2, 3 o 4 y aumentos de la bilirrubina  $\geq 2$  x LSN en pacientes adultos. En algunos casos, se interrumpió la administración de VITRAKVI y se reanudó con una dosis más baja, mientras que, en otros, el tratamiento se suspendió permanentemente (ver sección 4.4).

## Información adicional sobre poblaciones especiales

### *Población pediátrica*

De los 335 pacientes tratados con VITRAKVI, 124 (37%) pacientes tenían una edad comprendida desde el nacimiento hasta < 18 años de edad (n=13 desde el nacimiento hasta < 3 meses, n=4 ≥ 3 meses hasta < 6 meses, n=17 ≥ 6 meses hasta < 12 meses, n=8 ≥ 12 meses hasta < 2 años, n=27 ≥ 2 años hasta < 6 años, n=32 ≥ 6 años hasta < 12 años, n=23 ≥ 12 años hasta < 18 años). La mayoría de las reacciones adversas presentaron una gravedad de grado 1 o 2 y se resolvieron sin modificar la dosis ni interrumpir el tratamiento con VITRAKVI. En general, las reacciones adversas de grado 3 o 4 fueron observadas más frecuentemente en pacientes < 6 años de edad. Éstas fueron notificadas en el 69% de pacientes desde el nacimiento hasta < 3 meses y en el 48% de los pacientes ≥ 3 meses hasta < 6 años. Se ha notificado reducción del recuento de neutrófilos que ha provocado la interrupción del fármaco del ensayo, la modificación de la dosis y la interrupción de la dosis.

### *Pacientes de edad avanzada*

De los 335 pacientes de la población de seguridad global que recibieron VITRAKVI, 65 (19%) tenían una edad igual o superior a 65 años y 20 (6%) una edad igual o superior a 75 años. El perfil de seguridad en los pacientes de mayor edad (≥65 años) concuerda con el observado en los pacientes de menor edad. Las reacciones adversas de mareo (32% frente a 28% en todos los adultos), anemia (32% frente a 25% en todos los adultos), debilidad muscular (14% frente a 11% en todos los adultos), y alteración de la marcha (8% frente a 5% en todos los adultos) fueron más frecuentes en los pacientes de edad igual o superior a 65 años.

## Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

## **4.9 Sobredosis**

Existe experiencia limitada con la sobredosis de VITRAKVI. No se han establecido los síntomas de la sobredosis. En caso de sobredosis, los médicos deben seguir las medidas generales de apoyo y administrar tratamiento sintomático.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: fármacos antineoplásicos e inmunomoduladores, fármacos antineoplásicos, inhibidores de la proteínquinasa; Código ATC: L01EX12.

### Mecanismo de acción

Larotrectinib es un inhibidor selectivo del receptor de la tropomiosina quinasa (TRK), competitivo con el trifosfato de adenosina (ATP), que fue racionalmente diseñado para evitar actividad sobre otras quinasas. La diana de larotrectinib es la familia de proteínas TRK, entre las que se encuentran TRKA, TRKB y TRKC, codificadas por los genes *NTRK1*, *NTRK2* y *NTRK3*, respectivamente. En un amplio panel de ensayos con enzimas purificadas, larotrectinib inhibió a TRKA, TRKB y TRKC con unos valores de  $CI_{50}$  comprendidos entre 5 y 11 nM. La única actividad quinasa adicional tuvo lugar en concentraciones 100 veces más altas. En los modelos tumorales *in vitro* e *in vivo*, larotrectinib demostró actividad antitumoral en células con activación constitutiva de las proteínas TRK resultantes de fusiones de genes, delección de un dominio regulador proteico o en células con sobreexpresión de proteínas TRK.

Los genes de fusión resultantes de reordenamientos cromosómicos de los genes humanos NTRK1, NTRK2 y NTRK3, llevan a la formación de proteínas de fusión TRK oncogénicas. Estas nuevas proteínas oncogénicas quiméricas resultantes se expresan de forma aberrante impulsando la actividad quinasa de forma constitutiva, con la subsiguiente activación de vías de señalización celular descendentes implicadas en la proliferación y la supervivencia de las células y el consiguiente cáncer con fusión positiva de TRK.

Se han observado mutaciones de resistencia adquirida tras la progresión con inhibidores de TRK. Larotrectinib presentó una actividad mínima en las líneas celulares con mutaciones puntuales en el dominio de la quinasa TRKA, incluida la mutación de resistencia adquirida clínicamente identificada, G595R. Entre las mutaciones puntuales del dominio de la quinasa TRKC con resistencia adquirida clínicamente identificada a larotrectinib se encuentran G623R, G696A y F617L.

Se desconocen las causas moleculares a la resistencia primaria a larotrectinib. Es por ello que se desconoce si la presencia de un controlador concomitante oncogénico además de una fusión del gen *NTRK* afecta la eficacia de la inhibición TRK. El impacto medido de cualquier alteración genómica concomitante en la eficacia de larotrectinib se incluye más adelante (ver eficacia clínica).

### Efecto farmacodinámico

#### *Electrofisiología cardiaca*

En 36 sujetos adultos sanos tratados con dosis únicas de 100 mg a 900 mg, VITRAKVI no prolongó el intervalo QT en ningún grado clínicamente relevante.

La dosis de 200 mg corresponde a una exposición máxima ( $C_{max}$ ) similar a la observada con larotrectinib 100 mg dos veces al día en el estado estacionario. Se observó un acortamiento del QTcF con la administración de VITRAKVI, con un efecto medio máximo observado entre 3 y 24 horas después de la  $C_{max}$ , con una reducción de la media geométrica del QTcF con respecto a la situación basal de -13,2 ms (intervalo: -10 a -15,6 ms). No se ha establecido la relevancia clínica de este hallazgo.

### Eficacia clínica

#### *Sinopsis de los ensayos*

La eficacia y la seguridad de VITRAKVI se estudiaron en tres ensayos clínicos multicéntricos, abiertos y de un solo grupo en pacientes oncológicos adultos y pediátricos (Tabla 5). Los ensayos aún siguen en curso.

En los ensayos 1 y 3 (“SCOUT”), se permitió participar a pacientes con y sin fusión documentada de genes *NTRK*. Los pacientes reclutados en el ensayo 2 (“NAVIGATE”) tenían que presentar un cáncer con fusión positiva de TRK. El conjunto de análisis primario combinado de la eficacia incluyó a 272 pacientes con cáncer con fusión positiva de TRK reclutados en estos tres ensayos, con enfermedad medible conforme a los criterios de evaluación de la respuesta en los tumores sólidos (RECIST v1.1), un tumor primario fuera del SNC y tratados con al menos una dosis de larotrectinib en julio de 2022. Estos pacientes tenían que haber recibido tratamiento estándar previo adecuado para su tipo de tumor y estadio de la enfermedad o, en opinión del investigador, tendrían que haber sido sometidos a cirugía radical (como una amputación de un miembro, una resección facial o un procedimiento causante de parálisis) o probablemente no tolerarían o no recibirían un beneficio clínicamente significativo de los tratamientos con pautas de cuidado estándar disponibles en el contexto de una enfermedad avanzada. Las variables principales de eficacia fueron la tasa de respuesta global (TRG) y la duración de la respuesta (DR), determinadas por un comité de revisión independiente (CRI) en régimen de enmascaramiento.

Además, 41 pacientes con tumores primarios del SNC y enfermedad medible en la situación basal recibieron tratamiento en el ensayo 2 (“NAVIGATE”) y en el ensayo 3 (“SCOUT”). Cuarenta de los 41 pacientes con tumores primarios del SNC habían recibido tratamiento oncológico previo (cirugía, radioterapia y/o terapia sistémica previa). El investigador evaluó las respuestas tumorales utilizando los criterios de evaluación de la respuesta en neuroncología (RANO) o RECIST v1.1.

La identificación de las fusiones de los genes *NTRK* se realizó en muestras de tejido para los métodos de análisis molecular de secuenciación de nueva generación (NGS) en 276 pacientes, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en 14 pacientes, la hibridación fluorescente *in situ* (FISH) en 18 pacientes y otros métodos de análisis (secuenciación, la tecnología Nanostring, secuenciación Sanger o Microarray Cromosómico) en 5 pacientes.

**Tabla 5: Ensayos clínicos que contribuyeron a los análisis de la eficacia en los tumores sólidos y primarios del SNC**

Nombre del ensayo, diseño y población de pacientes	Dosis y formulación	Tipos de tumores incluidos en el análisis de la eficacia	n
<p><b>Ensayo 1</b> NCT02122913</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fase 1, abierto, con escalado de dosis y estudio de expansión; en la fase de expansión se requirieron tumores con una fusión en un gen <i>NTRK</i></li> <li>• Pacientes adultos (<math>\geq 18</math> años) con tumores sólidos avanzados con una fusión en un gen <i>NTRK</i></li> </ul>	Dosis de hasta 200 mg una o dos veces al día (cápsulas de 25 mg, 100 mg o solución oral de 20 mg/ml)	Tiroides (n=4) Glándula salival (n=3) GIST (n=2) <sup>a</sup> Sarcoma de partes blandas (n=2) CPNM (n=1) <sup>b, c</sup> Cáncer primario desconocido (n=1)	13
<p><b>Ensayo 2 “NAVIGATE”</b> NCT02576431</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estudio “basket” de fase 2 multinacional, abierto</li> <li>• Pacientes adultos y pediátricos <math>\geq 12</math> años con tumores sólidos avanzados con una fusión en un gen <i>NTRK</i></li> </ul>	100 mg dos veces al día (cápsulas de 25 mg, 100 mg o solución oral de 20 mg/ml)	Sarcoma de partes blandas (n=27) Tiroides (n=25) <sup>b</sup> CPNM (n=24) <sup>b, c</sup> Glándula salival (n=22) Colon (n=18) Primario del SNC (n=15) Melanoma (n=8) <sup>b</sup> Páncreas (n=6) Mama, no secretor (n=6) <sup>b</sup> Mama, secretor (n=4) Colangiocarcinoma (n=4) GIST (n=3) <sup>a</sup> Próstata (n=2) Apéndice, cáncer de pulmón carcinoide atípico, sarcoma óseo, cuello uterino, hepático <sup>e</sup> , duodenal, conducto auditivo externo <sup>b</sup> , gástrico, esofágico, CPM <sup>b, d</sup> , rectal, timo, cáncer primario desconocido, urotelial, útero (n=1 cada uno)	179
<p><b>Ensayo 3 “SCOUT”</b> NCT02637687</p>	Dosis de hasta 100 mg/m <sup>2</sup> dos veces al	Fibrosarcoma infantil (n=49)	121

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ensayo fase 1/2, multinacional, abierto, con escalado de dosis y estudio de expansión; en la cohorte de expansión de la fase 2 se requirieron tumores sólidos avanzados con una fusión en un gen <i>NTRK</i>, incluido el fibrosarcoma infantil localmente avanzado</li> <li>• Pacientes pediátricos <math>\geq 1</math> mes a 21 años con cáncer avanzado o tumores primarios del SNC</li> </ul>	día (cápsulas de 25 mg, 100 mg o solución oral de 20 mg/ml)	Sarcoma de partes blandas (n=39) <sup>b</sup> Primario del SNC (n=26) Nefroma mesoblástico congénito (n=2) Sarcoma óseo (n=2) Tiroides (n=1) Melanoma (n=1) Mama, secretor (n=1)	
Número total de pacientes (n)*			313

\* constituido por 272 pacientes con evaluación de la respuesta tumoral por parte del CRI y 41 pacientes con tumores primarios del SNC (incluidos astrocitoma, ganglioglioma, glioblastoma, glioma, tumores glioneuronales, tumores neuronales y neurogliales mixtos y tumor neuroectodérmico primitivo, no específico) con evaluación de la respuesta tumoral por parte del investigador

<sup>a</sup> GIST: tumor del estroma gastrointestinal

<sup>b</sup> se observaron metástasis cerebrales en algunos pacientes con los siguientes tipos de tumor: pulmón (CPNM, CPM), tiroides, melanoma, cáncer de mama (no secretor), conducto auditivo externo y sarcoma de partes blandas

<sup>c</sup> CPNM: cáncer de pulmón no microcítico

<sup>d</sup> CPM: cáncer de pulmón microcítico

<sup>e</sup> carcinoma hepatocelular

Las características basales de los 272 pacientes combinados con tumores sólidos con una fusión de un gen *NTRK* fueron las siguientes: mediana de edad 41 años (intervalo: 0-90 años); 35% <18 años de edad y 65%  $\geq 18$  años; 57% blancos y 49% varones; ECOG PS 0-1 (89%), 2 (9%) o 3 (2%). El 92% de los pacientes habían recibido tratamiento oncológico previo, definido como cirugía, radioterapia o terapia sistémica. De ellos, el 72% habían recibido terapia sistémica previa, con una mediana de 1 pauta terapéutica sistémica previa. El 26% de todos los pacientes no habían recibido terapia sistémica previa. De esos 272 pacientes, los tipos de tumores más frecuentemente representados fueron el sarcoma de partes blandas (25%), el fibrosarcoma infantil (18%), el cáncer de tiroides (11%), el cáncer de pulmón (10%) y el tumor de glándulas salivales (9%).

Las características basales de los 41 pacientes con tumores primarios del SNC con una fusión de un gen *NTRK* evaluada por el investigador fueron las siguientes: mediana de edad 11 años (intervalo: 1-79 años); 28 pacientes <18 años y 13 pacientes  $\geq 18$  años; 28 pacientes blancos y 20 pacientes varones; ECOG PS 0-1 (36 pacientes) o 2 (4 pacientes). Cuarenta (98%) de los pacientes habían recibido tratamiento oncológico previo, definido como cirugía, radioterapia o terapia sistémica. Hubo una mediana de 1 pauta terapéutica sistémica previa recibida.

### Resultados de eficacia

En la Tabla 6 y en la Tabla 7 se presentan los resultados de eficacia combinados para la tasa de respuesta global, la duración de la respuesta y el tiempo transcurrido hasta la primera respuesta en la población de análisis primario (n=272) y después, añadiendo la población con tumores primarios del SNC (n=41), resultando en la población combinada (n=313).

**Tabla 6: Resultados combinados de eficacia en los tumores sólidos incluyendo y excluyendo tumores primarios del SNC**

Parámetro de eficacia	Análisis de los tumores sólidos excluyendo tumores primarios del SNC (n=272) <sup>a</sup>	Análisis de los tumores sólidos incluyendo tumores primarios del SNC (n=313) <sup>a, b</sup>
Tasa de respuesta global (TRG) % (n) [IC del 95 %]	67% (182) [61, 72]	61% (191) [55, 66]
Respuesta completa (RC)	23% (62)	20% (63)
Respuesta patológica completa <sup>c</sup>	5% (13)	4% (13)
Respuesta parcial (RP)	39% (107)	37% (115)
Tiempo transcurrido hasta la primera respuesta (mediana, meses) [intervalo]	1,84 [0,89; 22,90]	1,84 [0,89; 22,90]
Duración de la respuesta (mediana, meses) [intervalo] % con una duración ≥12 meses % con una duración ≥24 meses % con una duración ≥36 meses	43,3 [0,0+; 65,4+] 80% 66% 54%	41,5 [0,0+; 65,4+] 79% 64% 52%

+ denota en curso

<sup>a</sup> Análisis del comité de revisión independiente conforme a RECIST v1.1 para los tumores sólidos, excepto los tumores primarios del SNC (272 pacientes).

<sup>b</sup> Evaluación del investigador utilizando los criterios RANO o los criterios RECIST v1.1 para los tumores primarios del SNC (41 pacientes).

<sup>c</sup> Una respuesta patológica completa fue una respuesta completa lograda por los pacientes tratados con larotrectinib y sometidos posteriormente a una resección quirúrgica sin células tumorales viables y con márgenes negativos en la evaluación posquirúrgica de la patología. La mejor respuesta prequirúrgica de estos pacientes se reclasificó como respuesta patológica completa tras la intervención conforme a RECIST v.1.1.

**Tabla 7: Tasa de respuesta global y duración de la respuesta por tipo de tumor\***

Tipo de tumor	Pacientes (n=313)	TRG <sup>a</sup>					DR Intervalo (meses)
		%	IC del 95%	meses			
				≥12	≥24	≥36	
Sarcoma de partes blandas	68	68%	55%, 78%	84%	70%	49%	0,03+, 65,5
Fibrosarcoma infantil	49	92%	80%, 98%	80%	60%	53%	1,6+, 64,2+
Primario del SNC	41	22%	11%, 38%	60%	50%	50%	3,5, 39,4+
Tiroides	30	63%	44%, 80%	89%	65%	54%	3,7+, 64,3+
Pulmón	27	74%	54%, 89%	72%	56%	42%	1,9+, 45,1+
Glándula salival	25	84%	64%, 95%	90%	86%	74%	7,4, 59,1+
Colon	18	50%	26%, 74%	86%	86%	43%	5,2, 39,4
Mama	11						
No secretor <sup>c</sup>	6	50%	12%, 88%	67%	67%	67%	7,4, 45,3+
Secretor <sup>b</sup>	5	80%	28%, 99%	75%	75%	NA	11,1+, 31,5
Melanoma	9	44%	14%, 79%	50%	NA	NA	1,9+, 23,2+
Páncreas	6	17%	0%, 64%	0%	0%	0%	5,8, 5,8
Tumor del estroma gastrointestinal	5	80%	28%, 99%	75%	38%	38%	9,5, 50,4+
Sarcoma óseo	3	33%	1%, 91%	0%	0%	0%	9,5, 9,5
Nefroma mesoblástico congénito	2	100%	16%, 100%	100%	100%	100%	29,4+, 44,5

DR: duración de la respuesta

NA: no alcanzado

\* no se dispone de datos para los siguientes tipos de tumores: colangiocarcinoma (n=4); próstata, cáncer primario desconocido (n=2 cada uno); apéndice, cuello uterino, hepático, duodenal, conducto auditivo externo, gástrico, esofágico, rectal, timo, urotelial, útero (n=1 cada uno)

+ denota respuesta en curso

- <sup>a</sup> evaluado por el análisis del comité de revisión independiente conforme a RECIST v1.1 para todos los tipos de tumores excepto los pacientes con un tumor primario del SNC que se valoraron conforme a la evaluación del investigador utilizando los criterios RANO o los criterios RECIST v1.1
- <sup>b</sup> con 3 respuestas completas, 1 respuesta parcial
- <sup>c</sup> con 1 respuesta completa, 2 respuestas parciales

Debido a la rareza del cáncer con fusión positiva TRK, se estudió a pacientes con múltiples tipos de tumor con un número limitado de pacientes en algunos de ellos, causando incerteza en la tasa de respuesta global (TRG) estimada por tipo de tumor. La TRG en la población total puede no reflejar la respuesta esperada en un tipo de tumor específico.

En la subpoblación adulta (n=178), la TRG fue del 58%. En la subpoblación pediátrica (n=94), la TRG fue del 84%.

En 238 pacientes con caracterización molecular amplia antes del tratamiento con larotrectinib, la TRG en 128 pacientes que tenían otras alteraciones genómicas además de la fusión al gen *NTRK* fue de 52% y en 110 pacientes sin otras alteraciones genómicas, la TRG fue de 76%.

### Conjunto de análisis primario combinado

El conjunto de análisis primario combinado consistió en 272 pacientes y no se incluyeron tumores primarios del SNC. La mediana del tiempo en tratamiento antes de la progresión de la enfermedad fue de 19,6 meses (intervalo: 0,10 a 75,2 meses) basado en el corte de datos de Julio 2022. El 57% de los pacientes habían recibido VITRAKVI durante 12 meses o más, el 34% durante 24 meses o más y el 21% durante 36 meses o más, con el seguimiento aún en curso en el momento del análisis.

En el momento del análisis, la mediana de la duración de la respuesta es de 43,3 meses (intervalo: 0,0+ a 65,4+), un estimado 80% [IC del 95%: 74, 86] de los pacientes presentaban respuestas de 12 meses o más de duración, un 66% [IC del 95%: 58, 74] de 24 meses o más y un 51% [IC del 95%: 42, 60] de 36 meses o más. El ochenta y seis por ciento (86%) [IC del 95%: 82, 90] de los pacientes tratados estaban vivos un año después del inicio del tratamiento, el 77% [IC del 95%: 72, 82] después de dos años tras el inicio del tratamiento y el 72% [IC del 95%: 66, 78] después de tres años sin que se hubiera alcanzado aún la mediana de la supervivencia global. La mediana de la supervivencia libre de progresión era de 30,8 meses en el momento del análisis, con una tasa de supervivencia libre de progresión del 65% [IC del 95%: 59, 71] al cabo de un año, del 56% [IC del 95%: 49, 62] a los dos años y del 43% [IC del 95%: 36, 50] a los tres años.

La mediana del cambio en el tamaño del tumor en el conjunto de análisis primarios combinados fue de una reducción del 79%.

### Pacientes con tumores primarios del SNC

En el momento del corte de los datos, en los 41 pacientes con tumores primarios del SNC se observó una respuesta confirmada en 9 pacientes (22%), mostrando 1 de los 41 pacientes (2%) una respuesta completa y 8 pacientes (20%) una respuesta parcial. Otros 20 pacientes (49%) tenían enfermedad estable. Doce pacientes (29%) tenían enfermedad progresiva. En el momento del corte de los datos, el tiempo de tratamiento oscilaba entre 1,7 y 50,9 meses y se encontraba en curso en 13 de los 41 pacientes, uno de los cuales recibió tratamiento después de la progresión.

### Aprobación condicional

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información sobre este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y esta ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

En los pacientes oncológicos tratados con cápsulas de VITRAKVI, las concentraciones plasmáticas

máximas ( $C_{max}$ ) de larotrectinib se alcanzaron aproximadamente 1 hora después de la administración. La semivida ( $t_{1/2}$ ) es de aproximadamente 3 horas y el estado estacionario se alcanza en un plazo de 8 días con una acumulación sistémica de 1,6 veces. En la dosis recomendada de 100 mg administrados dos veces al día, las medias aritméticas ( $\pm$  desviación estándar) en el estado estacionario de la  $C_{max}$  y el AUC diaria en los adultos fueron de  $914 \pm 445$  ng/ml y  $5.410 \pm 3.813$  ng\*h/ml, respectivamente. Los estudios *in vitro* indican que larotrectinib no es un sustrato ni de OATP1B1 ni de OATP1B3.

Los estudios *in vitro* indican que larotrectinib no inhibe a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6 en concentraciones clínicamente relevantes y es improbable que afecte al aclaramiento de los sustratos de estas CYPs.

Los estudios *in vitro* indican que larotrectinib no inhibe a los transportadores BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B3, BSEP, MATE1 y MATE2-K en concentraciones clínicamente relevantes y es improbable que afecte al aclaramiento de los sustratos de estos transportadores.

### Absorción

VITRAKVI se presenta en formulaciones de cápsula y solución oral.

La biodisponibilidad absoluta media de larotrectinib fue del 34% (intervalo: 32% a 37%) tras una dosis oral única de 100 mg. En sujetos adultos sanos, el AUC de larotrectinib de la formulación en solución oral fue similar a la de la cápsula, con una  $C_{max}$  un 36% más alta con la formulación en solución oral.

La  $C_{max}$  de larotrectinib se redujo en aproximadamente un 35% y no hubo ningún efecto sobre el AUC en sujetos sanos tratados con VITRAKVI tras una comida de alto contenido graso y calórico, en comparación con la  $C_{max}$  y el AUC tras ayuno nocturno.

### *Efecto de los fármacos elevadores del pH gástrico sobre larotrectinib*

La solubilidad de larotrectinib depende del pH. Los estudios *in vitro* muestran que en volúmenes de líquido aplicables al tracto gastrointestinal (GI), larotrectinib es completamente soluble a lo largo de todo el intervalo de pH del tracto GI. Por lo tanto, es improbable que larotrectinib se vea afectado por los fármacos modificadores del pH.

### Distribución

El volumen de distribución medio de larotrectinib en sujetos adultos sanos fue de 48 l tras la administración intravenosa de un microtrazador IV junto con una dosis oral de 100 mg. La unión de larotrectinib a las proteínas plasmáticas humanas *in vitro* fue de aproximadamente el 70% e independiente de la concentración del fármaco. El cociente de la concentración sangre/plasma fue de aproximadamente 0,9.

### Biotransformación

Larotrectinib se metabolizó predominantemente a través de CYP3A4/5 *in vitro*. Tras la administración oral de una dosis única de 100 mg de larotrectinib marcado radiactivamente a sujetos adultos sanos, larotrectinib inalterado (19%) y un O-glucurónido formado tras la pérdida de la mitad hidroxipirrolidina-urea (26%) fueron los principales componentes farmacológicos radiactivos circulantes.

### Eliminación

La semivida de larotrectinib en el plasma de los pacientes con cáncer tratados con 100 mg dos veces al día de VITRAKVI fue de aproximadamente 3 horas. El aclaramiento (Acl) medio de larotrectinib fue de aproximadamente 34 l/h tras la administración intravenosa de un microtrazador IV junto con una dosis oral de 100 mg de VITRAKVI.

## Excreción

Tras la administración oral de 100 mg de larotrectinib marcado radiactivamente a sujetos adultos sanos, el 58% de la radiactividad administrada se recuperó en las heces y el 39% en la orina, y cuando se administró una dosis de microtrazador IV junto con una dosis oral de 100 mg de larotrectinib, el 35% de la radiactividad administrada se recuperó en las heces y el 53% en la orina. La fracción excretada en forma de fármaco inalterado por la orina fue del 29% tras la dosis de microtrazador IV, lo que indica que la excreción renal directa representó un 29% del aclaramiento total.

## Linealidad/No linealidad

El área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC) y la concentración plasmática máxima ( $C_{max}$ ) de larotrectinib tras una dosis única en los sujetos adultos sanos fueron proporcionales a la dosis hasta los 400 mg y ligeramente más altas que proporcionales en dosis de 600 a 900 mg.

## Poblaciones especiales

### *Pacientes pediátricos*

En base a un análisis farmacocinético de población, la exposición ( $C_{max}$  y AUC) en los pacientes pediátricos en la dosis recomendada de 100 mg/m<sup>2</sup> con un máximo de 100 mg dos veces al día fue superior a la de los adultos ( $\geq 18$  años de edad) tratados con la dosis de 100 mg dos veces al día (ver Tabla 8).

Los datos que definen la exposición en niños pequeños (1 mes a  $<2$  años de edad) a la dosis recomendada son limitados (n=40).

**Tabla 8: Exposición ( $C_{max}$  y AUC en el día 1<sup>a</sup>) en grupos de pacientes por grupo de edad a la dosis recomendada de 100 mg/m<sup>2</sup> con un máximo de 100 mg dos veces al día**

Grupo de edad	n=348 <sup>b</sup>	Diferencia de veces comparado a pacientes $\geq 18$ años de edad <sup>c</sup>	
		$C_{max}$	AUC <sup>a</sup>
1 a < 3 meses	9	4,2	4,5
3 a < 6 meses	4	2,6	2,5
6 a < 12 meses	18	2,5	1,9
1 a < 2 años	9	2,0	1,4
2 a < 6 años	31	2,0	1,4
6 a < 12 años	26	1,5	1,2
12 a < 18 años	27	1,2	1,0
$\geq 18$ años	224	1,0	1,0

<sup>a</sup> área bajo la curva de la concentración plasmática frente al intervalo de tiempo de 24 horas en el día 1

<sup>b</sup> número de pacientes del corte de datos de 26 de noviembre de 2020

<sup>c</sup> la diferencia de veces es la relación entre el grupo de edad indicado y el grupo de  $\geq 18$  años. Una diferencia de veces de 1 equivale a no diferencia

### *Pacientes de edad avanzada*

Hay datos limitados en los pacientes de edad avanzada. Solo se dispone de datos farmacocinéticos en 2 pacientes mayores de 65 años.

### *Pacientes con insuficiencia hepática*

Se realizó un estudio farmacocinético en sujetos con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A), moderada (Child-Pugh B) y grave (Child-Pugh C) y en sujetos adultos sanos de control con función hepática normal agrupados por edad, índice de masa corporal y sexo. Todos los sujetos recibieron una dosis única de 100 mg de larotrectinib. Se observó un aumento del AUC<sub>0-inf</sub> de larotrectinib en los sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y grave 1,3, 2 y 3,2 veces superior, respectivamente, a la de los sujetos con función hepática normal. Se observó que la  $C_{max}$  experimentó un ligero aumento de 1,1, 1,1 y 1,5 veces, respectivamente.

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

Se realizó un estudio farmacocinético en sujetos con enfermedad renal terminal que necesitaban diálisis y en sujetos adultos sanos de control con función renal normal agrupados por edad, índice de masa corporal y sexo. Todos los sujetos recibieron una dosis única de 100 mg de larotrectinib. Se observó un aumento de la  $C_{max}$  y el  $AUC_{0-inf}$  de larotrectinib por 1,25 y 1,46 veces, respectivamente, en los sujetos con insuficiencia renal frente a los sujetos con función renal normal.

#### *Otras poblaciones especiales*

El sexo no pareció influir en la farmacocinética de larotrectinib en un grado clínicamente significativo. No hubo datos suficientes para investigar la potencial influencia de la raza sobre la exposición sistémica a larotrectinib.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

#### Toxicidad sistémica

La toxicidad sistémica se evaluó en estudios de administración oral diaria durante un máximo de 3 meses en ratas y monos. Solo se observaron lesiones cutáneas limitantes de la dosis en las ratas y fueron las principales responsables de la morbimortalidad. No se observaron lesiones cutáneas en los monos.

Los signos clínicos de toxicidad gastrointestinal fueron limitantes de la dosis en los monos. En las ratas, se observó toxicidad grave (STD10) en dosis correspondientes a 1 a 2 veces el AUC humana en la dosis clínica recomendada. No se observó toxicidad sistémica relevante en los monos en dosis correspondientes a >10 veces el AUC humana en la dosis clínica recomendada.

#### Embriotoxicidad/Teratogenia

Larotrectinib no fue teratógeno ni embriotóxico cuando se administró diariamente durante el periodo de organogénesis a ratas y conejas gestantes en dosis tóxicas para las madres, por ejemplo, correspondientes a 32 veces (ratas) y 16 veces (conejas) el AUC humana en la dosis clínica recomendada. Larotrectinib atraviesa la placenta en ambas especies.

#### Toxicidad para la reproducción

No se han realizado estudios de fertilidad con larotrectinib. En los estudios de toxicidad de 3 meses de duración, larotrectinib no tuvo efecto histológico sobre los órganos reproductores masculinos de ratas y monos en las dosis más altas estudiadas correspondientes a aproximadamente 7 veces (ratas macho) y 10 veces (monos macho) el AUC humana en la dosis clínica recomendada. Además, larotrectinib no tuvo efecto sobre la espermatogénesis en las ratas.

En un estudio a dosis repetidas de 1 mes de duración en ratas, se observaron un menor número de cuerpos lúteos, una incidencia aumentada de anestro y una reducción del peso uterino con atrofia uterina; estos efectos fueron reversibles. No se observaron efectos sobre los órganos reproductores femeninos en los estudios de toxicidad de 3 meses de duración en ratas y monos en dosis correspondientes a aproximadamente 3 veces (ratas hembra) y 17 veces (monos hembra) el AUC humana en la dosis clínica recomendada.

Se administró larotrectinib a ratas jóvenes desde el día posnatal (DPN) 7 al 70. Se observó mortalidad antes del destete (antes del DPN 21) en el nivel de dosis altas correspondiente a 2,5 a 4 veces el AUC en la dosis recomendada. Se constataron efectos sobre el crecimiento y el sistema nervioso en niveles de 0,5 a 4 veces el AUC en la dosis recomendada. El aumento de peso corporal se redujo en los cachorros machos y hembras antes del destete, con un aumento posterior al destete en las hembras al final de la exposición, mientras que en los machos también se constató una reducción de la ganancia de peso corporal después del destete, sin recuperación. La reducción del crecimiento en los machos se asoció a un retraso de la pubertad. Los efectos sobre el sistema nervioso (es decir, alteraciones en la funcionalidad en las patas traseras y, probablemente, aumento del cierre palpebral) mostraron una recuperación parcial. También se notificó una reducción de la tasa de gestación a pesar de un apareamiento normal en el nivel de dosis altas.

## Genotoxicidad y carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con larotrectinib. Larotrectinib no fue mutágeno en los ensayos de mutación inversa en bacterias (Ames) ni en los ensayos de mutagénesis en mamíferos *in vitro*. Larotrectinib fue negativo en la prueba de micronúcleos murinos *in vivo* en la dosis máxima tolerada de 500 mg/kg.

## Farmacología de seguridad

La farmacología de seguridad de larotrectinib se evaluó en varios estudios *in vitro* e *in vivo* en los que se analizaron los efectos sobre los sistemas cardiovascular, nervioso central, respiratorio y GI en diversas especies. Larotrectinib no tuvo efecto adverso sobre los parámetros hemodinámicos ni sobre los intervalos ECG en las telemetrías realizadas a los monos con exposiciones ( $C_{max}$ ) aproximadamente 6 veces superiores a las exposiciones terapéuticas humanas. Larotrectinib no se asoció a hallazgos neuroconductuales en los animales adultos (ratas, ratones y monos cangrejeros) en una exposición ( $C_{max}$ ) al menos 7 veces superiores a la exposición humana. Larotrectinib no tuvo efecto sobre la función respiratoria en las ratas en exposiciones ( $C_{max}$ ) al menos 8 veces superiores a la exposición terapéutica humana. En las ratas, larotrectinib aceleró el tránsito intestinal y aumentó la secreción y acidez gástricas.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Agua purificada  
Sacarosa  
Hidroxipropil betadex 0,69  
Glicerol (E 422)  
Sorbitol (E 420)  
Citrato de sodio (E 331)  
Dihidrogenofosfato de sodio dihidrato (E 339)  
Ácido cítrico (E 330)  
Propilenglicol (E 1520)  
Sorbato de potasio (E 202)  
Parahidroxibenzoato de metilo (E 218)  
Sabor a fruta cítrica  
Sabor natural

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

2 años.

Tras la primera apertura: 30 días.  
Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

## 6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).  
No congelar.

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.

## 6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de vidrio ámbar (tipo III), con cierre de rosca de polipropileno (PP) a prueba de niños con revestimiento de sellado de polietileno (PE).

Cada caja contiene un frasco con 100 ml de solución oral.

## 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

### Instrucciones de uso:

#### *Jeringa oral*

- Utilizar una jeringa oral adecuada con marcado CE y un adaptador para el frasco (de 28 mm de diámetro) cuando corresponda.
  - Para volúmenes inferiores a 1 ml, utilizar una jeringa oral de 1 ml con graduación de 0,1 ml.
  - Para volúmenes iguales o superiores a 1 ml, utilizar una jeringa oral de 5 ml con graduación de 0,2 ml.
- Abrir el frasco: presionar la cápsula de cierre del frasco y girarla en sentido antihorario.
- Insertar el adaptador del frasco en el cuello del frasco y asegurarse de que quede bien acoplado.
- Tomar la jeringa oral y asegurarse de que el émbolo esté introducido hasta el tope. Colocar la jeringa oral en la apertura del adaptador. Invertir el frasco hacia abajo.
- Llenar la jeringa oral con una pequeña cantidad de solución tirando hacia abajo del émbolo; a continuación, empujar el émbolo hacia arriba para expulsar cualquier posible burbuja.
- Tirar hacia abajo del émbolo hasta la marca de graduación correspondiente a la cantidad prescrita en ml.
- Invertir el frasco hacia arriba y extraer la jeringa oral del adaptador del frasco.
- Empujar lentamente el émbolo dirigiendo el líquido hacia el interior de la mejilla para permitir una deglución natural.
- Cerrar el frasco con la cápsula de cierre original del frasco (dejando el adaptador colocado).

#### *Sonda de alimentación nasogástrica*

- Utilizar una sonda de alimentación nasogástrica adecuada. El diámetro externo de la sonda de alimentación nasogástrica debe seleccionarse en función de las características del paciente. En la Tabla 9 se presentan los diámetros y longitudes habituales de la sonda y los volúmenes de cebado correspondientes.
- Se debe detener la alimentación y lavar la sonda con al menos 10 ml de agua. NOTA: Ver las excepciones respecto a neonatos y a pacientes con restricción de fluidos en el subpunto directamente debajo.
- Se debe utilizar una jeringa adecuada para administrar VITRAKVI a la sonda de alimentación nasogástrica.  
La sonda debe lavarse de nuevo con al menos 10 ml de agua para garantizar el suministro de VITRAKVI y para limpiar la sonda.  
Los recién nacidos y los niños con restricciones de líquidos pueden requerir un volumen de lavado mínimo de 0,5 a 1 ml o un lavado con aire para el suministro de VITRAKVI.
- Reanudar la alimentación.

### **Tabla 9: Dimensiones recomendadas de la sonda por grupo de edad**

<b>Paciente</b>	<b>Diámetro de la sonda para alimentaciones estándar</b>	<b>Diámetro de la sonda para alimentaciones de alta densidad</b>	<b>Longitud de la sonda (cm)</b>	<b>Volumen de cebado de la sonda (ml)</b>
Recién nacido	4-5 FR	6 FR	40-50	0,25-0,5
Niño	6 FR	8 FR	50-80	0,7-1,4
Adulto	8 FR	10 FR	80-120	1,4-4,2

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Alemania

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/19/1385/003 – VITRAKVI 20 mg/ml solución oral

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 19 de septiembre de 2019

Fecha de la última renovación: 07 de julio de 2023

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

VITRAKVI 20 mg/ml solución oral

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución oral contiene sulfato de larotrectinib equivalente a 20 mg de larotrectinib.

### Excipientes con efecto conocido:

Cada ml de solución oral contiene 2 mg de benzoato de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución oral.

Solución incolora, de color amarillo o naranja o roja o marrón.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

VITRAKVI en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con tumores sólidos que presentan una fusión del gen del receptor de tirosina quinasa neurotrófico (*Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase* [NTRK]),

- con una enfermedad localmente avanzada, metastática o cuya resección quirúrgica probablemente genere una elevada morbilidad, y
- con ausencia de opciones terapéuticas satisfactorias (ver secciones 4.4 y 5.1).

### 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con VITRAKVI deben iniciarlo médicos con experiencia en la administración de terapias anticancerosas.

La presencia de una fusión del gen *NTRK* en una muestra tumoral se debe confirmar mediante una prueba validada antes del inicio del tratamiento con VITRAKVI.

### Posología

#### *Adultos*

La dosis recomendada en adultos es de 100 mg de larotrectinib dos veces al día, hasta la progresión de la enfermedad o hasta que se produzca una toxicidad inaceptable.

#### *Población pediátrica*

La dosificación en los pacientes pediátricos se basa en el área de superficie corporal (ASC). La dosis recomendada en los pacientes pediátricos es de 100 mg/m<sup>2</sup> de larotrectinib dos veces al día, con un máximo de 100 mg por dosis, hasta la progresión de la enfermedad o hasta que se produzca una toxicidad inaceptable.

### *Omisión de una dosis*

Si omite una dosis, el paciente no debe tomar dos dosis al mismo tiempo para compensar la dosis omitida, sino que debe tomar la dosis siguiente a la próxima hora programada. Si el paciente vomita después de tomar una dosis, no debe tomar una dosis adicional para compensar el vómito.

### *Modificación de la dosis*

En todas las reacciones adversas de grado 2, puede ser apropiado continuar con la dosificación, aunque se recomienda una estrecha monitorización para garantizar que no se produce un empeoramiento de la toxicidad.

En todas las reacciones adversas de grado 3 o 4 que no correspondan a anomalías en las pruebas de función hepática:

- Se debe interrumpir la administración de VITRAKVI hasta que la reacción adversa se resuelva o mejore a la situación basal o a grado 1. Reanudar en la siguiente modificación de la dosis si la resolución se produce en un plazo de 4 semanas.
- Se debe suspender permanentemente la administración de VITRAKVI si la reacción adversa no se resuelve en un plazo de 4 semanas.

En la Tabla 1 se facilitan las modificaciones de las dosis recomendadas para VITRAKVI en caso de reacciones adversas.

**Tabla 1: Modificaciones de la dosis recomendada para VITRAKVI en caso de reacciones adversas**

<b>Modificación de la dosis</b>	<b>Pacientes adultos y pediátricos con área de superficie corporal de al menos 1,0 m<sup>2</sup></b>	<b>Pacientes pediátricos con área de superficie corporal inferior a 1,0 m<sup>2</sup></b>
<b>Primera</b>	75 mg dos veces al día	75 mg/m <sup>2</sup> dos veces al día
<b>Segunda</b>	50 mg dos veces al día	50 mg/m <sup>2</sup> dos veces al día
<b>Tercera</b>	100 mg una vez al día	25 mg/m <sup>2</sup> dos veces al día <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Los pacientes pediátricos que reciben una dosis de 25 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día deben continuar con esta dosis incluso si el área de superficie corporal llega a ser superior a 1,0 m<sup>2</sup> durante el tratamiento. La dosis máxima debe ser de 25 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día en la tercera modificación de la dosis.

Se debe suspender permanentemente la administración de VITRAKVI en los pacientes incapaces de tolerar VITRAKVI tras tres modificaciones de la dosis.

En la Tabla 2 se facilitan las modificaciones de las dosis recomendadas en caso de anomalías en las pruebas de función hepática durante el tratamiento con VITRAKVI.

**Tabla 2: Modificaciones de las dosis recomendadas y gestión del tratamiento con VITRAKVI en caso de anomalías en las pruebas de función hepática**

Parámetros analíticos	Medidas recomendadas
ALT y/o AST de grado 2 ( $>3 \times \text{LSN}$ y $\leq 5 \times \text{LSN}$ )	- Realizar análisis sucesivos frecuentes tras la observación de la toxicidad de grado 2, hasta que se resuelva, para determinar si es necesario interrumpir o reducir la dosis.
ALT y/o AST de grado 3 ( $>5 \times \text{LSN}$ y $\leq 20 \times \text{LSN}$ ) o ALT y/o AST de grado 4 ( $>20 \times \text{LSN}$ ), con bilirrubina $<2 \times \text{LSN}$	- Interrumpir el tratamiento hasta que la reacción adversa se resuelva o mejore a la situación basal. Monitorizar frecuentemente la función hepática hasta la resolución o el retorno a la situación basal. Suspender permanentemente el tratamiento si no se resuelve una reacción adversa. - Reanudar en la siguiente modificación de la dosis si se resuelven las reacciones adversas. El tratamiento solo debe reanudarse en los pacientes en los que el beneficio supere al riesgo. - Suspender permanentemente el tratamiento si se produce una elevación de grado 4 de la ALT y/o la AST tras la reanudación del tratamiento.
ALT y/o AST $\geq 3 \times \text{LSN}$ con bilirrubina $\geq 2 \times \text{LSN}$	- Interrumpir el tratamiento y monitorizar frecuentemente la función hepática hasta la resolución o el retorno a la situación basal. - Considerar la suspensión permanente del tratamiento. - El tratamiento solo debe reanudarse en los pacientes en los que el beneficio supere al riesgo. - Si se reanuda el tratamiento, comenzar con la siguiente dosis más baja. Monitorizar frecuentemente la función hepática cuando se reinicie el tratamiento. - Suspender permanentemente el tratamiento si la reacción adversa reaparece tras la reanudación del tratamiento.

ALT alanina aminotransferasa  
AST aspartato aminotransferasa  
LSN límite superior de la normalidad

### Poblaciones especiales

#### *Pacientes de edad avanzada*

No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2).

#### *Insuficiencia hepática*

Se debe reducir la dosis inicial de VITRAKVI en un 50% en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) a grave (Child-Pugh C). No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) (ver sección 5.2).

### *Insuficiencia renal*

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

### *Administración concomitante con inhibidores potentes de CYP3A4*

Si es necesaria la administración concomitante con un inhibidor potente de CYP3A4, se debe reducir la dosis de VITRAKVI en un 50%. Una vez se haya suspendido el inhibidor durante 3 a 5 semividas de eliminación, se debe reanudar VITRAKVI en la dosis administrada antes del inicio del inhibidor de CYP3A4 (ver sección 4.5).

### Forma de administración

VITRAKVI se administra por vía oral.

VITRAKVI se presenta en forma de cápsula o solución oral con biodisponibilidad oral equivalente y puede ser utilizada de forma intercambiable.

La solución oral se debe administrar por boca utilizando una jeringa oral de 1 ml o 5 ml de volumen o por vía entérica mediante la utilización de una sonda de alimentación nasogástrica.

- Para dosis inferiores a 1 ml, se debe utilizar una jeringa oral de 1 ml. El volumen de dosis calculado debe redondearse al 0,1 ml más próximo.
- Para dosis iguales o superiores a 1 ml, se debe utilizar una jeringa oral de 5 ml. El volumen de dosis calculado debe redondearse al 0,2 ml más próximo.
- Si se administra mediante sonda de alimentación nasogástrica, no se debe mezclar VITRAKVI con fórmulas de alimentación, ya que pueden provocar interacciones con las mismas que generen bloqueos de la sonda.
- Para consultar las instrucciones de uso de las jeringas orales y las sondas de alimentación, ver sección 6.6.

La solución oral se puede tomar acompañada o no de alimentos, pero no se debe tomar con pomelo ni zumo de pomelo.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Eficacia a través de los tipos de tumores

El beneficio de VITRAKVI se ha establecido en estudios de un solo grupo implicando una muestra relativamente pequeña de pacientes con tumores con una fusión del gen *NTRK*. Los efectos favorables de VITRAKVI se han demostrado en base a la tasa de respuesta global y la duración de la respuesta en un número limitado de tipos de tumores. El efecto podría ser cuantitativamente diferente dependiendo del tipo de tumor, así como de las alteraciones genéticas concomitantes (ver sección 5.1). Por estos motivos, VITRAKVI sólo debe ser usado si no hay opciones terapéuticas para las que el beneficio clínico está establecido, o cuando dichas opciones de tratamiento se hayan agotado (es decir, cuando no existan opciones de tratamiento satisfactorias).

#### Reacciones neurológicas

Se han notificado reacciones neurológicas, incluidas mareo, alteración de la marcha y parestesia, en pacientes tratados con larotrectinib (ver sección 4.8). El inicio de la mayoría de las reacciones neurológicas tuvo lugar en los primeros tres meses de tratamiento. Se debe considerar una interrupción, una reducción o la discontinuación de la administración de VITRAKVI, dependiendo de la gravedad y la persistencia de estos síntomas (ver sección 4.2).

## Hepatotoxicidad

Se han observado anomalías en las pruebas de función hepática, incluyendo aumentos de la ALT, la AST, la fosfatasa alcalina (FA) y la bilirrubina, en los pacientes tratados con larotrectinib (ver sección 4.8). La mayoría de los aumentos de la ALT y la AST se produjeron en los 3 meses siguientes al inicio del tratamiento. Se han notificado casos de hepatotoxicidad con aumentos de la ALT y/o la AST de gravedad de grado 2, 3 o 4 y aumentos de la bilirrubina  $\geq 2$  x LSN en pacientes adultos. En los pacientes con elevaciones de las transaminasas hepáticas, interrumpir la administración, modificar la dosis o suspender permanentemente el tratamiento con VITRAKVI en función de la gravedad (ver sección 4.2).

Se debe monitorizar la función hepática, incluyendo la ALT, la AST, la FA y la bilirrubina antes de la primera dosis, luego cada 2 semanas durante el primer mes de tratamiento, luego mensualmente durante los siguientes 6 meses de tratamiento y luego periódicamente durante el mismo. En los pacientes que presenten elevaciones de las transaminasas, se necesitan análisis más frecuentes (ver sección 4.2).

## Administración concomitante con inductores de CYP3A4/P-gp

Evitar la administración concomitante con inductores potentes o moderados de CYP3A4/P-gp con VITRAKVI debido al riesgo de exposición disminuida (ver sección 4.5).

## Anticoncepción en mujeres y hombres

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos de alta eficacia mientras estén tomando VITRAKVI y durante al menos un mes después de la suspensión del tratamiento (ver secciones 4.5 y 4.6).

Se debe indicar a los hombres en edad reproductiva con pareja no embarazada en edad fértil que usen métodos anticonceptivos de alta eficacia durante el tratamiento con VITRAKVI y hasta al menos un mes después de la última dosis (ver sección 4.6).

## Información importante sobre algunos de los componentes

Benzoato de sodio: este medicamento contiene 2 mg por 1 ml.

Sodio: este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por 5 ml; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

### Efectos de otros fármacos sobre larotrectinib

#### *Efecto de los inhibidores de CYP3A, P-gp y BCRP sobre larotrectinib*

Larotrectinib es un sustrato de la enzima del citocromo P450 (CYP) 3A, la glucoproteína P (P-gp) y la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP). La administración concomitante de VITRAKVI con inhibidores potentes o moderados de CYP3A e inhibidores de P-gp y BCRP (p. ej., atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, troleandomicina, voriconazol o pomelo) puede aumentar las concentraciones plasmáticas de larotrectinib (ver sección 4.2).

Los datos clínicos en adultos sanos indican que la administración concomitante de una dosis única de 100 mg de VITRAKVI con itraconazol (un potente inhibidor de CYP3A e inhibidor de P-gp y BCRP) en dosis de 200 mg una vez al día durante 7 días, aumenta 2,8 y 4,3 veces la  $C_{max}$  y el AUC de larotrectinib, respectivamente.

Los datos clínicos en adultos sanos indican que la administración concomitante de una dosis única de 100 mg de VITRAKVI con una dosis única de 600 mg de rifampicina (un inhibidor de P-gp y BCRP), aumenta 1,8 y 1,7 veces la  $C_{max}$  y el AUC de larotrectinib, respectivamente.

#### *Efecto de inductores de CYP3A y P-gp sobre larotrectinib*

La administración concomitante de VITRAKVI con inductores potentes o moderados de CYP3A e inductores potentes de P-gp (p. ej., carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifampicina o hierba de San Juan) puede reducir las concentraciones plasmáticas de larotrectinib y debe evitarse (ver sección 4.4).

Los datos clínicos en adultos sanos indican que la administración concomitante de una dosis única de 100 mg de VITRAKVI con rifampicina (un potente inductor de CYP3A y P-gp) en dosis de 600 mg una vez al día durante 11 días, reduce en un 71% y un 81% la  $C_{max}$  y el AUC de larotrectinib, respectivamente. No hay datos clínicos disponibles sobre el efecto de un inductor moderado, pero se espera una disminución en la exposición a larotrectinib.

#### Efectos de larotrectinib sobre otros fármacos

##### *Efectos de larotrectinib sobre los sustratos de CYP3A*

Los datos clínicos en adultos sanos indican que la administración concomitante de VITRAKVI (100 mg dos veces al día durante 10 días) aumenta 1,7 veces la  $C_{max}$  y el AUC del midazolam oral en comparación con el midazolam solo, lo que sugiere que larotrectinib es un inhibidor débil de CYP3A. Se debe actuar con precaución en caso de uso concomitante de sustratos de CYP3A con estrecho margen terapéutico (p. ej., alfentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanilo, pimozida, quinidina, sirolimus o tacrolimus) en pacientes tratados con VITRAKVI. Si es necesario el uso concomitante de estos sustratos de CYP3A con estrecho margen terapéutico en pacientes tratados con VITRAKVI, puede ser necesario reducir las dosis de los sustratos de CYP3A a causa de reacciones adversas.

##### *Efecto de larotrectinib sobre los sustratos de CYP2B6*

Los estudios *in vitro* indican que larotrectinib es un inductor de CYP2B6. La administración concomitante de larotrectinib con sustratos de CYP2B6 (p. ej., bupropion, efavirenz) puede reducir la exposición a los mismos.

##### *Efecto de larotrectinib sobre otros sustratos transportadores*

Los estudios *in vitro* indican que larotrectinib es un inhibidor de OATP1B1. No se han realizado ensayos clínicos para investigar las interacciones con sustratos de OATP1B1. Por lo tanto, no se puede excluir que la administración concomitante de larotrectinib con sustratos de OATP1B1 (p. ej., valsartán, estatinas) pueda aumentar la exposición a los mismos.

##### *Efecto de larotrectinib sobre los sustratos de enzimas reguladas por PXR*

Los estudios *in vitro* indican que larotrectinib es un inductor débil de las enzimas reguladas por PXR (p. ej., la familia CYP2C y UGT). La coadministración de larotrectinib con sustratos de CYP2C8, CYP2C9 o CYP2C19 (p. ej., repaglinida, warfarina, tolbutamida u omeprazol) puede reducir la exposición a los mismos.

##### *Anticonceptivos hormonales*

Actualmente se desconoce si larotrectinib puede reducir la efectividad de los anticonceptivos hormonales de acción sistémica. Por lo tanto, se debe aconsejar a las mujeres que usen de anticonceptivos hormonales de acción sistémica que añadan un método de barrera.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en hombres y mujeres

Debido a su mecanismo de acción, no se puede excluir el daño fetal cuando se administra larotrectinib a una mujer embarazada. Las mujeres en edad fértil se deben someter a una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento con VITRAKVI.

Se debe indicar a las mujeres en edad reproductiva que usen métodos anticonceptivos altamente efectivos durante el tratamiento con VITRAKVI y hasta al menos un mes después de la última dosis. Como actualmente se desconoce si larotrectinib puede reducir la efectividad de los anticonceptivos

hormonales de acción sistémica, se debe aconsejar a las mujeres usuarias de anticonceptivos hormonales de acción sistémica que añadan un método de barrera.

Se debe indicar a los hombres en edad reproductiva con pareja no embarazada en edad fértil que usen métodos anticonceptivos de alta eficacia durante el tratamiento con VITRAKVI y hasta al menos un mes después de la última dosis.

### Embarazo

No hay datos relativos al uso de larotrectinib en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de VITRAKVI durante el embarazo.

### Lactancia

Se desconoce si larotrectinib/metabolitos se excretan en la leche materna.

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.

La lactancia se debe interrumpir durante el tratamiento con VITRAKVI y durante 3 días después de la última dosis.

### Fertilidad

No hay datos clínicos acerca del efecto de larotrectinib sobre la fertilidad. No se observaron efectos relevantes sobre la fertilidad en los estudios de toxicidad a dosis repetidas (ver sección 5.3).

## **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

VITRAKVI tiene una influencia moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se han notificado mareo y fatiga en pacientes tratados con larotrectinib, sobre todo de grados 1 y 2 durante los primeros 3 meses de tratamiento. Esto puede afectar a la capacidad para conducir y utilizar máquinas durante este periodo de tiempo. Se debe aconsejar a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que estén razonablemente seguros de que el tratamiento con VITRAKVI no les afecta de forma adversa (ver sección 4.4).

## **4.8 Reacciones adversas**

### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas de VITRAKVI más frecuentes ( $\geq 20\%$ ) en orden de frecuencia decreciente fueron aumento de la ALT (33%), aumento de la AST (31%), vómitos (28%), anemia (27%), estreñimiento (27%), diarrea (25%), náuseas (23%), fatiga (22%) y mareo (20%).

La mayoría de las reacciones adversas fueron de grado 2 o 3. El grado 4 fue el grado más alto notificado para las reacciones adversas de reducción del recuento de neutrófilos (2%), aumento de la ALT, aumento de la AST, reducción del recuento de leucocitos, reducción del recuento de plaquetas, debilidad muscular y aumento de la fosfatasa alcalina en sangre (cada uno  $< 1\%$ ). El grado más alto notificado fue el grado 3 para las reacciones adversas de anemia (7%), aumento de peso (4%), diarrea (3%), alteración de la marcha (1%) y fatiga, mareo, parestesia, náuseas, mialgia y vómitos (cada uno  $< 1\%$ ).

La suspensión permanente de VITRAKVI debido a reacciones adversas surgidas durante el tratamiento ocurrió en el 2% de los pacientes (2 casos de reducción del recuento de neutrófilos, 1 caso cada uno de aumento de la ALT, aumento de la AST, alteración de la marcha, vómitos, debilidad muscular, fatiga y náuseas). La mayoría de las reacciones adversas que llevaron a una reducción de la dosis tuvieron lugar en los primeros tres meses de tratamiento.

### Tabla de reacciones adversas

La seguridad de VITRAKVI fue evaluada en 335 pacientes con cáncer positivo para fusión TRK en uno de tres ensayos clínicos en curso, los estudios 1, 2 (“NAVIGATE”) y 3 (“SCOUT”) y durante la poscomercialización. Las características de la población de seguridad consistían en pacientes con una mediana de edad de 39,0 años (intervalo: 0,1; 90) con un 37% de pacientes pediátricos. La mediana del tiempo en tratamiento para la población global (n=335) de seguridad fue de 14,5 meses (intervalo: 0,0; 75,2).

En la Tabla 3 y en la Tabla 4 se indican las reacciones adversas medicamentosas notificadas en los pacientes (n=335) tratados con VITRAKVI.

Las reacciones adversas medicamentosas se categorizan según clasificación por órganos y sistemas. Los grupos de frecuencia se definen de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

**Tabla 3: Reacciones adversas medicamentosas notificadas en los pacientes con cáncer positivos para fusión TRK tratados con VITRAKVI en la dosis recomendada (población global de seguridad, n=335) y durante la poscomercialización**

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Frecuencia	Todos los grados	Grados 3 y 4
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	Muy frecuentes	Anemia Reducción del recuento de neutrófilos (neutropenia) Reducción del recuento de leucocitos (leucopenia)	
	Frecuentes	Reducción del recuento de plaquetas (trombocitopenia)	Anemia Reducción del recuento de neutrófilos (neutropenia) <sup>a</sup>
	Poco frecuentes		Reducción del recuento de leucocitos (leucopenia) <sup>a, b</sup> Reducción del recuento de plaquetas (trombocitopenia) <sup>a</sup>
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Muy frecuentes	Mareo	
	Frecuentes	Alteración de la marcha Parestesia	Alteración de la marcha
	Poco frecuentes		Mareo Parestesia
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Muy frecuentes	Náuseas Estreñimiento Vómitos Diarrea	
	Frecuentes	Disgeusia <sup>c</sup>	Diarrea
	Poco frecuentes		Vómitos Náuseas
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	Frecuencia no conocida	Lesión hepática <sup>d</sup>	Lesión hepática <sup>a</sup>
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Muy frecuentes	Mialgia	
	Frecuentes	Debilidad muscular	
	Poco frecuentes		Mialgia Debilidad muscular <sup>a, b</sup>
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Muy frecuentes	Fatiga	
	Poco frecuentes		Fatiga
<b>Exploraciones complementarias</b>	Muy frecuentes	Aumento de la alanina aminotransferasa (ALT) Aumento de la aspartato aminotransferasa (AST) Aumento de peso (aumento de peso anómalo)	
	Frecuentes	Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	Aumento de la alanina aminotransferasa (ALT) <sup>a</sup> Aumento de la aspartato aminotransferasa (AST) <sup>a</sup> Aumento de peso (aumento de peso anómalo)
	Poco frecuentes		Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre <sup>a, b</sup>

<sup>a</sup> Se notificaron reacciones de grado 4.

<sup>b</sup> La frecuencia de cada grado fue < 1%.

<sup>c</sup> La reacción adversa medicamentosa disgeusia incluye los términos preferentes “disgeusia” y “trastorno del gusto”.

<sup>d</sup> Incluye casos con ALT/AST  $\geq 3$  x LSN y bilirrubina  $\geq 2$  x LSN.

**Tabla 4: Reacciones adversas medicamentosas notificadas en los pacientes pediátricos con cáncer positivos para fusión TRK tratados con VITRAKVI en la dosis recomendada (n=124); todos los grados**

<b>Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Lactantes y niños pequeños (n=42)<sup>a</sup></b>	<b>Niños (n=59)<sup>b</sup></b>	<b>Adolescentes (n=23)<sup>c</sup></b>	<b>Pacientes pediátricos (n=124)</b>
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	Muy frecuentes	Anemia Reducción del recuento de neutrófilos (neutropenia) Reducción del recuento de leucocitos (leucopenia) Reducción del recuento de plaquetas (trombocitopenia)	Anemia Reducción del recuento de neutrófilos (neutropenia) Reducción del recuento de leucocitos (leucopenia)	Anemia Reducción del recuento de neutrófilos (neutropenia) Reducción del recuento de leucocitos (leucopenia)	Anemia Reducción del recuento de neutrófilos (neutropenia) Reducción del recuento de leucocitos (leucopenia) Reducción del recuento de plaquetas (trombocitopenia)
	Frecuentes		Reducción del recuento de plaquetas (trombocitopenia)	Reducción del recuento de plaquetas (trombocitopenia)	
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Muy frecuentes			Mareo	
	Frecuentes	Mareo	Mareo Parestesia Alteración de la marcha	Parestesia Alteración de la marcha	Mareo Parestesia Alteración de la marcha
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Muy frecuentes	Náuseas Estreñimiento Vómitos Diarrea	Náuseas Estreñimiento Vómitos Diarrea	Náuseas Estreñimiento Vómitos Diarrea	Náuseas Estreñimiento Vómitos Diarrea
	Frecuentes		Disgeusia		Disgeusia
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Muy frecuentes		Mialgia	Mialgia	
	Frecuentes		Debilidad muscular	Debilidad muscular	Mialgia Debilidad muscular
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Muy frecuentes	Fatiga	Fatiga	Fatiga	Fatiga
<b>Exploraciones complementarias</b>	Muy frecuentes	Aumento de la alanina aminotransferasa (ALT) Aumento de la aspartato aminotransferasa (AST) Aumento de peso (aumento de peso anómalo) Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	Aumento de la alanina aminotransferasa (ALT) Aumento de la aspartato aminotransferasa (AST) Aumento de peso (aumento de peso anómalo)	Aumento de la alanina aminotransferasa (ALT) Aumento de la aspartato aminotransferasa (AST) Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	Aumento de la alanina aminotransferasa (ALT) Aumento de la aspartato aminotransferasa (AST) Aumento de peso (aumento de peso anómalo) Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre

	Frecuentes		Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	Aumento de peso (aumento de peso anómalo)	
--	------------	--	--	---	--

- <sup>a</sup> Lactantes y niños pequeños (de 28 días a 23 meses): Se notificaron 5 reacciones de grado 4 de reducción del recuento de neutrófilos (neutropenia) y 2 de aumento de la fosfatasa alcalina en sangre. Las reacciones de grado 3 incluyeron 12 casos de reducción del recuento de neutrófilos (neutropenia), 3 casos de cada de anemia, aumento de la ALT y aumento de peso (aumento de peso anómalo), 2 casos de cada de aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, diarrea y vómitos y 1 caso de aumento de la AST.
- <sup>b</sup> Niños (de 2 a 11 años): Se notificó 1 reacción de grado 4 de reducción del recuento de leucocitos. 6 casos notificados de grado 3 de reducción del recuento de neutrófilos (neutropenia), 2 casos de cada de anemia y diarrea y 1 caso de cada de aumento de la ALT, aumento de la AST, alteración de la marcha, vómitos, aumento de peso (aumento de peso anómalo), parestesia y mialgia.
- <sup>c</sup> Adolescentes (de 12 a <18 años): No se notificaron reacciones de grado 4. Se notificaron reacciones de grado 3 en 1 caso de cada de fatiga, alteración de la marcha y debilidad muscular.

## Descripción de reacciones adversas seleccionadas

### *Reacciones neurológicas*

En la base de datos de seguridad global (n=335), las reacciones adversas neurológicas de máximo grado observadas fueron de grado 3 o 4, aparecieron en 10 (3%) pacientes y consistieron en alteración de la marcha (4 pacientes, 1%), mareo (3 pacientes, <1%) y parestesia (3 pacientes, <1%). La incidencia global fue del 20% para el mareo, del 7% para la parestesia y del 5% para la alteración de la marcha. Las reacciones neurológicas que conllevaron una modificación de la dosis o interrupciones del tratamiento consistieron en mareo (<1%) y, parestesia (<1%). Un paciente suspendió permanentemente el tratamiento debido a la alteración de la marcha de grado 3. En todos los casos excepto en uno, los pacientes con datos de actividad antitumoral que precisaron una reducción de la dosis pudieron continuar la administración en una dosis y/o pauta reducidas (ver sección 4.4).

### *Hepatotoxicidad*

Se han observado anomalías en las pruebas de función hepática, incluyendo ALT, AST, FA y bilirrubina, en pacientes tratados con VITRAKVI.

En la base de datos de seguridad global (n=335), la elevación de transaminasas de máximo grado observada fue un aumento de la ALT de grado 4 en 6 pacientes (2%) y un aumento de la AST en 3 pacientes (1%) y aumentos de la ALT y de la AST de grado 3 en 17 (5%) y 16 (5%) pacientes, respectivamente. La mayoría de las elevaciones de grado 3 fueron transitorias, aparecieron en los primeros tres meses de tratamiento y se resolvieron a grado 1 en los meses 3-4. Se observaron aumentos de la ALT y de la AST de grado 2 en 34 (10%) y 32 (10%) pacientes, respectivamente, y aumentos de la ALT y de la AST de grado 1 en 157 (47%) y 158 (47%) pacientes, respectivamente. Los aumentos de la ALT y la AST que llevaron a modificaciones de la dosis o a interrupciones del tratamiento se produjeron en 13 (5%) y 12 (5%) pacientes, respectivamente (ver sección 4.4). Un paciente suspendió permanentemente el tratamiento debido a aumentos de la ALT y de la AST de grado 3-4.

Se han notificado casos de hepatotoxicidad con aumentos de la ALT y/o la AST de gravedad de grado 2, 3 o 4 y aumentos de la bilirrubina  $\geq 2$  x LSN en pacientes adultos. En algunos casos, se interrumpió la administración de VITRAKVI y se reanudó con una dosis más baja, mientras que, en otros, el tratamiento se suspendió permanentemente (ver sección 4.4).

## Información adicional sobre poblaciones especiales

### *Población pediátrica*

De los 335 pacientes tratados con VITRAKVI, 124 (37%) pacientes tenían una edad comprendida desde el nacimiento hasta < 18 años de edad (n=13 desde el nacimiento hasta < 3 meses, n=4  $\geq 3$  meses hasta < 6 meses, n=17  $\geq 6$  meses hasta < 12 meses, n=8  $\geq 12$  meses hasta < 2 años, n=27  $\geq 2$  años hasta < 6 años, n=32  $\geq 6$  años hasta < 12 años, n=23  $\geq 12$  años hasta < 18 años). La mayoría de las reacciones adversas presentaron una gravedad de grado 1 o 2 y se resolvieron sin modificar la dosis ni interrumpir el tratamiento con VITRAKVI. En general, las reacciones adversas de grado 3 o 4 fueron observadas más frecuentemente en pacientes < 6 años de edad. Éstas fueron notificadas en el 69% de pacientes desde el nacimiento hasta < 3 meses y en el 48% de los pacientes  $\geq 3$  meses hasta

< 6 años. Se ha notificado reducción del recuento de neutrófilos que ha provocado la interrupción del fármaco del ensayo, la modificación de la dosis y la interrupción de la dosis.

#### *Pacientes de edad avanzada*

De los 335 pacientes de la población de seguridad global que recibieron VITRAKVI, 65 (19%) tenían una edad igual o superior a 65 años y 20 (6%) una edad igual o superior a 75 años. El perfil de seguridad en los pacientes de mayor edad ( $\geq 65$  años) concuerda con el observado en los pacientes de menor edad. Las reacciones adversas de mareo (32% frente a 28% en todos los adultos), anemia (32% frente a 25% en todos los adultos), debilidad muscular (14% frente a 11% en todos los adultos), y alteración de la marcha (8% frente a 5% en todos los adultos) fueron más frecuentes en los pacientes de edad igual o superior a 65 años.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

### **4.9 Sobredosis**

Existe experiencia limitada con la sobredosis de VITRAKVI. No se han establecido los síntomas de la sobredosis. En caso de sobredosis, los médicos deben seguir las medidas generales de apoyo y administrar tratamiento sintomático.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: fármacos antineoplásicos e inmunomoduladores, fármacos antineoplásicos, inhibidores de la proteinquinasa; Código ATC: L01EX12.

#### Mecanismo de acción

Larotrectinib es un inhibidor selectivo del receptor de la tropomiosina quinasa (TRK), competitivo con el trifosfato de adenosina (ATP), que fue racionalmente diseñado para evitar actividad sobre otras quinastas. La diana de larotrectinib es la familia de proteínas TRK, entre las que se encuentran TRKA, TRKB y TRKC, codificadas por los genes *NTRK1*, *NTRK2* y *NTRK3*, respectivamente. En un amplio panel de ensayos con enzimas purificadas, larotrectinib inhibió a TRKA, TRKB y TRKC con unos valores de  $CI_{50}$  comprendidos entre 5 y 11 nM. La única actividad quinasa adicional tuvo lugar en concentraciones 100 veces más altas. En los modelos tumorales *in vitro* e *in vivo*, larotrectinib demostró actividad antitumoral en células con activación constitutiva de las proteínas TRK resultantes de fusiones de genes, delección de un dominio regulador proteico o en células con sobreexpresión de proteínas TRK.

Los genes de fusión resultantes de reordenamientos cromosómicos de los genes humanos *NTRK1*, *NTRK2* y *NTRK3*, llevan a la formación de proteínas de fusión TRK oncogénicas. Estas nuevas proteínas oncogénicas quiméricas resultantes se expresan de forma aberrante impulsando la actividad quinasa de forma constitutiva, con la subsiguiente activación de vías de señalización celular descendentes implicadas en la proliferación y la supervivencia de las células y el consiguiente cáncer con fusión positiva de TRK.

Se han observado mutaciones de resistencia adquirida tras la progresión con inhibidores de TRK. Larotrectinib presentó una actividad mínima en las líneas celulares con mutaciones puntuales en el dominio de la quinasa TRKA, incluida la mutación de resistencia adquirida clínicamente identificada,

G595R. Entre las mutaciones puntuales del dominio de la quinasa TRKC con resistencia adquirida clínicamente identificada a larotrectinib se encuentran G623R, G696A y F617L.

Se desconocen las causas moleculares a la resistencia primaria a larotrectinib. Es por ello que se desconoce si la presencia de un controlador concomitante oncogénico además de una fusión del gen *NTRK* afecta la eficacia de la inhibición TRK. El impacto medido de cualquier alteración genómica concomitante en la eficacia de larotrectinib se incluye más adelante (ver eficacia clínica).

#### Efecto farmacodinámico

##### *Electrofisiología cardíaca*

En 36 sujetos adultos sanos tratados con dosis únicas de 100 mg a 900 mg, VITRAKVI no prolongó el intervalo QT en ningún grado clínicamente relevante.

La dosis de 200 mg corresponde a una exposición máxima ( $C_{max}$ ) similar a la observada con larotrectinib 100 mg dos veces al día en el estado estacionario. Se observó un acortamiento del QTcF con la administración de VITRAKVI, con un efecto medio máximo observado entre 3 y 24 horas después de la  $C_{max}$ , con una reducción de la media geométrica del QTcF con respecto a la situación basal de -13,2 ms (intervalo: -10 a -15,6 ms). No se ha establecido la relevancia clínica de este hallazgo.

#### Eficacia clínica

##### *Sinopsis de los ensayos*

La eficacia y la seguridad de VITRAKVI se estudiaron en tres ensayos clínicos multicéntricos, abiertos y de un solo grupo en pacientes oncológicos adultos y pediátricos (Tabla 5). Los ensayos aún siguen en curso.

En los ensayos 1 y 3 (“SCOUT”), se permitió participar a pacientes con y sin fusión documentada de genes *NTRK*. Los pacientes reclutados en el ensayo 2 (“NAVIGATE”) tenían que presentar un cáncer con fusión positiva de TRK. El conjunto de análisis primario combinado de la eficacia incluyó a 272 pacientes con cáncer con fusión positiva de TRK reclutados en estos tres ensayos, con enfermedad medible conforme a los criterios de evaluación de la respuesta en los tumores sólidos (RECIST v1.1), un tumor primario fuera del SNC y tratados con al menos una dosis de larotrectinib en julio de 2022. Estos pacientes tenían que haber recibido tratamiento estándar previo adecuado para su tipo de tumor y estadio de la enfermedad o, en opinión del investigador, tendrían que haber sido sometidos a cirugía radical (como una amputación de un miembro, una resección facial o un procedimiento causante de parálisis) o probablemente no tolerarían o no recibirían un beneficio clínicamente significativo de los tratamientos con pautas de cuidado estándar disponibles en el contexto de una enfermedad avanzada. Las variables principales de eficacia fueron la tasa de respuesta global (TRG) y la duración de la respuesta (DR), determinadas por un comité de revisión independiente (CRI) en régimen de enmascaramiento.

Además, 41 pacientes con tumores primarios del SNC y enfermedad medible en la situación basal recibieron tratamiento en el ensayo 2 (“NAVIGATE”) y en el ensayo 3 (“SCOUT”). Cuarenta de los 41 pacientes con tumores primarios del SNC habían recibido tratamiento oncológico previo (cirugía, radioterapia y/o terapia sistémica previa). El investigador evaluó las respuestas tumorales utilizando los criterios de evaluación de la respuesta en neuroncología (RANO) o RECIST v1.1.

La identificación de las fusiones de los genes *NTRK* se realizó en muestras de tejido para los métodos de análisis molecular de secuenciación de nueva generación (NGS) en 276 pacientes, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en 14 pacientes, la hibridación fluorescente *in situ* (FISH) en 18 pacientes y otros métodos de análisis (secuenciación, la tecnología Nanostring, secuenciación Sanger o Microarray Cromosómico) en 5 pacientes.

**Tabla 5: Ensayos clínicos que contribuyeron a los análisis de la eficacia en los tumores sólidos y primarios del SNC**

Nombre del ensayo, diseño y población de pacientes	Dosis y formulación	Tipos de tumores incluidos en el análisis de la eficacia	n
<p><b>Ensayo 1</b> NCT02122913</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fase 1, abierto, con escalado de dosis y estudio de expansión; en la fase de expansión se requirieron tumores con una fusión en un gen <i>NTRK</i></li> <li>• Pacientes adultos (<math>\geq 18</math> años) con tumores sólidos avanzados con una fusión en un gen <i>NTRK</i></li> </ul>	<p>Dosis de hasta 200 mg una o dos veces al día (cápsulas de 25 mg, 100 mg o solución oral de 20 mg/ml)</p>	<p>Tiroides (n=4) Glándula salival (n=3) GIST (n=2)<sup>a</sup> Sarcoma de partes blandas (n=2) CPNM (n=1)<sup>b, c</sup> Cáncer primario desconocido (n=1)</p>	<p>13</p>
<p><b>Ensayo 2 “NAVIGATE”</b> NCT02576431</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estudio “basket” de fase 2 multinacional, abierto</li> <li>• Pacientes adultos y pediátricos <math>\geq 12</math> años con tumores sólidos avanzados con una fusión en un gen <i>NTRK</i></li> </ul>	<p>100 mg dos veces al día (cápsulas de 25 mg, 100 mg o solución oral de 20 mg/ml)</p>	<p>Sarcoma de partes blandas (n=27) Tiroides (n=25)<sup>b</sup> CPNM (n=24)<sup>b, c</sup> Glándula salival (n=22) Colon (n=18) Primario del SNC (n=15) Melanoma (n=8)<sup>b</sup> Páncreas (n=6) Mama, no secretor (n=6)<sup>b</sup> Mama, secretor (n=4) Colangiocarcinoma (n=4) GIST (n=3)<sup>a</sup> Próstata (n=2) Apéndice, cáncer de pulmón carcinoide atípico, sarcoma óseo, cuello uterino, hepático<sup>e</sup>, duodenal, conducto auditivo externo<sup>b</sup>, gástrico, esofágico, CPM<sup>b, d</sup>, rectal, timo, cáncer primario desconocido, urotelial, útero (n=1 cada uno)</p>	<p>179</p>
<p><b>Ensayo 3 “SCOUT”</b> NCT02637687</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ensayo fase 1/2, multinacional, abierto, con escalado de dosis y estudio de expansión; en la cohorte de expansión de la fase 2 se requirieron tumores sólidos avanzados con una fusión en un gen <i>NTRK</i>,</li> </ul>	<p>Dosis de hasta 100 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día (cápsulas de 25 mg, 100 mg o solución oral de 20 mg/ml)</p>	<p>Fibrosarcoma infantil (n=49) Sarcoma de partes blandas (n=39)<sup>b</sup> Primario del SNC (n=26) Nefroma mesoblástico</p>	<p>121</p>

incluido el fibrosarcoma infantil localmente avanzado • Pacientes pediátricos $\geq 1$ mes a 21 años con cáncer avanzado o tumores primarios del SNC		congénito (n=2) Sarcoma óseo (n=2) Tiroides (n=1) Melanoma (n=1) Mama, secretor (n=1)	
Número total de pacientes (n)*			313

\* constituido por 272 pacientes con evaluación de la respuesta tumoral por parte del CRI y 41 pacientes con tumores primarios del SNC (incluidos astrocitoma, ganglioglioma, glioblastoma, glioma, tumores glioneuronales, tumores neuronales y neurogliales mixtos y tumor neuroectodérmico primitivo, no específico) con evaluación de la respuesta tumoral por parte del investigador

<sup>a</sup> GIST: tumor del estroma gastrointestinal

<sup>b</sup> se observaron metástasis cerebrales en algunos pacientes con los siguientes tipos de tumor: pulmón (CPNM, CPM), tiroides, melanoma, cáncer de mama (no secretor), conducto auditivo externo y sarcoma de partes blandas

<sup>c</sup> CPNM: cáncer de pulmón no microcítico

<sup>d</sup> CPM: cáncer de pulmón microcítico

<sup>e</sup> carcinoma hepatocelular

Las características basales de los 272 pacientes combinados con tumores sólidos con una fusión de un gen *NTRK* fueron las siguientes: mediana de edad 41 años (intervalo: 0-90 años); 35%  $< 18$  años de edad y 65%  $\geq 18$  años; 57% blancos y 49% varones; ECOG PS 0-1 (89%), 2 (9%) o 3 (2%). El 92% de los pacientes habían recibido tratamiento oncológico previo, definido como cirugía, radioterapia o terapia sistémica. De ellos, el 72% habían recibido terapia sistémica previa, con una mediana de 1 pauta terapéutica sistémica previa. El 26% de todos los pacientes no habían recibido terapia sistémica previa. De esos 272 pacientes, los tipos de tumores más frecuentemente representados fueron el sarcoma de partes blandas (25%), el fibrosarcoma infantil (18%), el cáncer de tiroides (11%), el cáncer de pulmón (10%) y el tumor de glándulas salivales (9%).

Las características basales de los 41 pacientes con tumores primarios del SNC con una fusión de un gen *NTRK* evaluada por el investigador fueron las siguientes: mediana de edad 11 años (intervalo: 1-79 años); 28 pacientes  $< 18$  años y 13 pacientes  $\geq 18$  años; 28 pacientes blancos y 20 pacientes varones; ECOG PS 0-1 (36 pacientes) o 2 (4 pacientes). Cuarenta (98%) de los pacientes habían recibido tratamiento oncológico previo, definido como cirugía, radioterapia o terapia sistémica. Hubo una mediana de 1 pauta terapéutica sistémica previa recibida.

### *Resultados de eficacia*

En la Tabla 6 y en la Tabla 7 se presentan los resultados de eficacia combinados para la tasa de respuesta global, la duración de la respuesta y el tiempo transcurrido hasta la primera respuesta en la población de análisis primario (n=272) y después, añadiendo la población con tumores primarios del SNC (n=41), resultando en la población combinada (n=313).

**Tabla 6: Resultados combinados de eficacia en los tumores sólidos incluyendo y excluyendo tumores primarios del SNC**

Parámetro de eficacia	Análisis de los tumores sólidos excluyendo tumores primarios del SNC (n=272) <sup>a</sup>	Análisis de los tumores sólidos incluyendo tumores primarios del SNC (n=313) <sup>a, b</sup>
Tasa de respuesta global (TRG) % (n) [IC del 95 %]	67% (182) [61, 72]	61% (191) [55, 66]
Respuesta completa (RC)	23% (62)	20% (63)
Respuesta patológica completa <sup>c</sup>	5% (13)	4% (13)
Respuesta parcial (RP)	39% (107)	37% (115)
Tiempo transcurrido hasta la primera respuesta (mediana, meses) [intervalo]	1,84 [0,89; 22,90]	1,84 [0,89; 22,90]
Duración de la respuesta (mediana, meses) [intervalo] % con una duración ≥12 meses % con una duración ≥24 meses % con una duración ≥36 meses	43,3 [0,0+; 65,4+] 80% 66% 54%	41,5 [0,0+; 65,4+] 79% 64% 52%

+ denota en curso

<sup>a</sup> Análisis del comité de revisión independiente conforme a RECIST v1.1 para los tumores sólidos, excepto los tumores primarios del SNC (272 pacientes).

<sup>b</sup> Evaluación del investigador utilizando los criterios RANO o los criterios RECIST v1.1 para los tumores primarios del SNC (41 pacientes).

<sup>c</sup> Una respuesta patológica completa fue una respuesta completa lograda por los pacientes tratados con larotrectinib y sometidos posteriormente a una resección quirúrgica sin células tumorales viables y con márgenes negativos en la evaluación posquirúrgica de la patología. La mejor respuesta prequirúrgica de estos pacientes se reclasificó como respuesta patológica completa tras la intervención conforme a RECIST v.1.1.

**Tabla 7: Tasa de respuesta global y duración de la respuesta por tipo de tumor\***

Tipo de tumor	Pacientes (n=313)	TRG <sup>a</sup>					DR Intervalo (meses)
		%	IC del 95%	meses			
				≥12	≥24	≥36	
Sarcoma de partes blandas	68	68%	55%, 78%	84%	70%	49%	0,03+, 65,5
Fibrosarcoma infantil	49	92%	80%, 98%	80%	60%	53%	1,6+, 64,2+
Primario del SNC	41	22%	11%, 38%	60%	50%	50%	3,5, 39,4+
Tiroides	30	63%	44%, 80%	89%	65%	54%	3,7+, 64,3+
Pulmón	27	74%	54%, 89%	72%	56%	42%	1,9+, 45,1+
Glándula salival	25	84%	64%, 95%	90%	86%	74%	7,4, 59,1+
Colon	18	50%	26%, 74%	86%	86%	43%	5,2, 39,4
Mama	11						
No secretor <sup>c</sup>	6	50%	12%, 88%	67%	67%	67%	7,4, 45,3+
Secretor <sup>b</sup>	5	80%	28%, 99%	75%	75%	NA	11.1+, 31,5
Melanoma	9	44%	14%, 79%	50%	NA	NA	1,9+, 23,2+
Páncreas	6	17%	0%, 64%	0%	0%	0%	5,8, 5,8
Tumor del estroma gastrointestinal	5	80%	28%, 99%	75%	38%	38%	9,5, 50,4+
Sarcoma óseo	3	33%	1%, 91%	0%	0%	0%	9,5, 9,5
Nefroma mesoblástico congénito	2	100%	16%, 100%	100%	100%	100%	29,4+, 44,5

DR: duración de la respuesta

NA: no alcanzado

\* no se dispone de datos para los siguientes tipos de tumores: colangiocarcinoma (n=4); próstata, cáncer primario desconocido (n=2 cada uno); apéndice, cuello uterino, hepático, duodenal, conducto auditivo externo, gástrico, esofágico, rectal, timo, urotelial, útero (n=1 cada uno)

+ denota respuesta en curso

<sup>a</sup> evaluado por el análisis del comité de revisión independiente conforme a RECIST v1.1 para todos los tipos de tumores excepto los pacientes con un tumor primario del SNC que se valoraron conforme a la evaluación del investigador utilizando los criterios RANO o los criterios RECIST v1.1

<sup>b</sup> con 3 respuestas completas, 1 respuesta parcial

<sup>c</sup> con 1 respuesta completa, 2 respuestas parciales

Debido a la rareza del cáncer con fusión positiva TRK, se estudió a pacientes con múltiples tipos de tumor con un número limitado de pacientes en algunos de ellos, causando incerteza en la tasa de respuesta global (TRG) estimada por tipo de tumor. La TRG en la población total puede no reflejar la respuesta esperada en un tipo de tumor específico.

En la subpoblación adulta (n=178), la TRG fue del 58%. En la subpoblación pediátrica (n=94), la TRG fue del 84%.

En 238 pacientes con caracterización molecular amplia antes del tratamiento con larotrectinib, la TRG en 128 pacientes que tenían otras alteraciones genómicas además de la fusión al gen *NTRK* fue de 52% y en 110 pacientes sin otras alteraciones genómicas, la TRG fue de 76%.

### Conjunto de análisis primario combinado

El conjunto de análisis primario combinado consistió en 272 pacientes y no se incluyeron tumores primarios del SNC. La mediana del tiempo en tratamiento antes de la progresión de la enfermedad fue de 19,6 meses (intervalo: 0,10 a 75,2 meses) basado en el corte de datos de Julio 2022. El 57% de los pacientes habían recibido VITRAKVI durante 12 meses o más, el 34% durante 24 meses o más y el 21% durante 36 meses o más, con el seguimiento aún en curso en el momento del análisis.

En el momento del análisis, la mediana de la duración de la respuesta es de 43,3 meses (intervalo: 0,0+ a 65,4+), un estimado 80% [IC del 95%: 74, 86] de los pacientes presentaban respuestas de 12 meses o más de duración, un 66% [IC del 95%: 58, 74] de 24 meses o más y un 51% [IC del 95%: 42, 60] de 36 meses o más. El ochenta y seis por ciento (86%) [IC del 95%: 82, 90] de los pacientes tratados estaban vivos un año después del inicio del tratamiento, el 77% [IC del 95%: 72, 82] después de dos años tras el inicio del tratamiento y el 72% [IC del 95%: 66, 78] después de tres años sin que se hubiera alcanzado aún la mediana de la supervivencia global. La mediana de la supervivencia libre de progresión era de 30,8 meses en el momento del análisis, con una tasa de supervivencia libre de progresión del 65% [IC del 95%: 59, 71] al cabo de un año, del 56% [IC del 95%: 49, 62] a los dos años y del 43% [IC del 95%: 36, 50] a los tres años.

La mediana del cambio en el tamaño del tumor en el conjunto de análisis primarios combinados fue de una reducción del 79%.

### Pacientes con tumores primarios del SNC

En el momento del corte de los datos, en los 41 pacientes con tumores primarios del SNC se observó una respuesta confirmada en 9 pacientes (22%), mostrando 1 de los 41 pacientes (2%) una respuesta completa y 8 pacientes (20%) una respuesta parcial. Otros 20 pacientes (49%) tenían enfermedad estable. Doce pacientes (29%) tenían enfermedad progresiva. En el momento del corte de los datos, el tiempo de tratamiento oscilaba entre 1,7 y 50,9 meses y se encontraba en curso en 13 de los 41 pacientes, uno de los cuales recibió tratamiento después de la progresión.

### Aprobación condicional

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información sobre este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y esta ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

En los pacientes oncológicos tratados con cápsulas de VITRAKVI, las concentraciones plasmáticas

máximas ( $C_{max}$ ) de larotrectinib se alcanzaron aproximadamente 1 hora después de la administración. La semivida ( $t_{1/2}$ ) es de aproximadamente 3 horas y el estado estacionario se alcanza en un plazo de 8 días con una acumulación sistémica de 1,6 veces. En la dosis recomendada de 100 mg administrados dos veces al día, las medias aritméticas ( $\pm$  desviación estándar) en el estado estacionario de la  $C_{max}$  y el AUC diaria en los adultos fueron de  $914 \pm 445$  ng/ml y  $5.410 \pm 3.813$  ng\*h/ml, respectivamente. Los estudios *in vitro* indican que larotrectinib no es un sustrato ni de OATP1B1 ni de OATP1B3.

Los estudios *in vitro* indican que larotrectinib no inhibe a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6 en concentraciones clínicamente relevantes y es improbable que afecte al aclaramiento de los sustratos de estas CYPs.

Los estudios *in vitro* indican que larotrectinib no inhibe a los transportadores BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B3, BSEP, MATE1 y MATE2-K en concentraciones clínicamente relevantes y es improbable que afecte al aclaramiento de los sustratos de estos transportadores.

### Absorción

VITRAKVI se presenta en formulaciones de cápsula y solución oral.

La biodisponibilidad absoluta media de larotrectinib fue del 34% (intervalo: 32% a 37%) tras una dosis oral única de 100 mg. En sujetos adultos sanos, el AUC de larotrectinib de la formulación en solución oral fue similar a la de la cápsula, con una  $C_{max}$  un 36% más alta con la formulación en solución oral.

La  $C_{max}$  de larotrectinib se redujo en aproximadamente un 35% y no hubo ningún efecto sobre el AUC en sujetos sanos tratados con VITRAKVI tras una comida de alto contenido graso y calórico, en comparación con la  $C_{max}$  y el AUC tras ayuno nocturno.

#### *Efecto de los fármacos elevadores del pH gástrico sobre larotrectinib*

La solubilidad de larotrectinib depende del pH. Los estudios *in vitro* muestran que en volúmenes de líquido aplicables al tracto gastrointestinal (GI), larotrectinib es completamente soluble a lo largo de todo el intervalo de pH del tracto GI. Por lo tanto, es improbable que larotrectinib se vea afectado por los fármacos modificadores del pH.

### Distribución

El volumen de distribución medio de larotrectinib en sujetos adultos sanos fue de 48 l tras la administración intravenosa de un microtrazador IV junto con una dosis oral de 100 mg. La unión de larotrectinib a las proteínas plasmáticas humanas *in vitro* fue de aproximadamente el 70% e independiente de la concentración del fármaco. El cociente de la concentración sangre/plasma fue de aproximadamente 0,9.

### Biotransformación

Larotrectinib se metabolizó predominantemente a través de CYP3A4/5 *in vitro*. Tras la administración oral de una dosis única de 100 mg de larotrectinib marcado radiactivamente a sujetos adultos sanos, larotrectinib inalterado (19%) y un O-glucurónido formado tras la pérdida de la mitad hidroxipirrolidina-urea (26%) fueron los principales componentes farmacológicos radiactivos circulantes.

### Eliminación

La semivida de larotrectinib en el plasma de los pacientes con cáncer tratados con 100 mg dos veces al día de VITRAKVI fue de aproximadamente 3 horas. El aclaramiento (Acl) medio de larotrectinib fue de aproximadamente 34 l/h tras la administración intravenosa de un microtrazador IV junto con una dosis oral de 100 mg de VITRAKVI.

## Excreción

Tras la administración oral de 100 mg de larotrectinib marcado radiactivamente a sujetos adultos sanos, el 58% de la radiactividad administrada se recuperó en las heces y el 39% en la orina, y cuando se administró una dosis de microtrazador IV junto con una dosis oral de 100 mg de larotrectinib, el 35% de la radiactividad administrada se recuperó en las heces y el 53% en la orina. La fracción excretada en forma de fármaco inalterado por la orina fue del 29% tras la dosis de microtrazador IV, lo que indica que la excreción renal directa representó un 29% del aclaramiento total.

## Linealidad/No linealidad

El área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC) y la concentración plasmática máxima ( $C_{max}$ ) de larotrectinib tras una dosis única en los sujetos adultos sanos fueron proporcionales a la dosis hasta los 400 mg y ligeramente más altas que proporcionales en dosis de 600 a 900 mg.

## Poblaciones especiales

### *Pacientes pediátricos*

En base a un análisis farmacocinético de población, la exposición ( $C_{max}$  y AUC) en los pacientes pediátricos en la dosis recomendada de 100 mg/m<sup>2</sup> con un máximo de 100 mg dos veces al día fue superior a la de los adultos ( $\geq 18$  años de edad) tratados con la dosis de 100 mg dos veces al día (ver Tabla 8).

Los datos que definen la exposición en niños pequeños (1 mes a  $< 2$  años de edad) a la dosis recomendada son limitados (n=40).

**Tabla 8: Exposición ( $C_{max}$  y AUC en el día 1<sup>a</sup>) en grupos de pacientes por grupo de edad a la dosis recomendada de 100 mg/m<sup>2</sup> con un máximo de 100 mg dos veces al día**

Grupo de edad	n=348 <sup>b</sup>	Diferencia de veces comparado a pacientes $\geq 18$ años de edad <sup>c</sup>	
		$C_{max}$	AUC <sup>a</sup>
1 a < 3 meses	9	4,2	4,5
3 a < 6 meses	4	2,6	2,5
6 a < 12 meses	18	2,5	1,9
1 a < 2 años	9	2,0	1,4
2 a < 6 años	31	2,0	1,4
6 a < 12 años	26	1,5	1,2
12 a < 18 años	27	1,2	1,0
$\geq 18$ años	224	1,0	1,0

<sup>a</sup> área bajo la curva de la concentración plasmática frente al intervalo de tiempo de 24 horas en el día 1

<sup>b</sup> número de pacientes del corte de datos de 26 de noviembre de 2020

<sup>c</sup> la diferencia de veces es la relación entre el grupo de edad indicado y el grupo de  $\geq 18$  años. Una diferencia de veces de 1 equivale a no diferencia

### *Pacientes de edad avanzada*

Hay datos limitados en los pacientes de edad avanzada. Solo se dispone de datos farmacocinéticos en 2 pacientes mayores de 65 años.

### *Pacientes con insuficiencia hepática*

Se realizó un estudio farmacocinético en sujetos con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A), moderada (Child-Pugh B) y grave (Child-Pugh C) y en sujetos adultos sanos de control con función hepática normal agrupados por edad, índice de masa corporal y sexo. Todos los sujetos recibieron una dosis única de 100 mg de larotrectinib. Se observó un aumento del AUC<sub>0-inf</sub> de larotrectinib en los sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y grave 1,3, 2 y 3,2 veces superior, respectivamente, a la de los sujetos con función hepática normal. Se observó que la  $C_{max}$  experimentó un ligero aumento de 1,1, 1,1 y 1,5 veces, respectivamente.

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

Se realizó un estudio farmacocinético en sujetos con enfermedad renal terminal que necesitaban diálisis y en sujetos adultos sanos de control con función renal normal agrupados por edad, índice de masa corporal y sexo. Todos los sujetos recibieron una dosis única de 100 mg de larotrectinib. Se observó un aumento de la  $C_{max}$  y el  $AUC_{0-inf}$  de larotrectinib por 1,25 y 1,46 veces, respectivamente, en los sujetos con insuficiencia renal frente a los sujetos con función renal normal.

#### *Otras poblaciones especiales*

El sexo no pareció influir en la farmacocinética de larotrectinib en un grado clínicamente significativo. No hubo datos suficientes para investigar la potencial influencia de la raza sobre la exposición sistémica a larotrectinib.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

#### Toxicidad sistémica

La toxicidad sistémica se evaluó en estudios de administración oral diaria durante un máximo de 3 meses en ratas y monos. Solo se observaron lesiones cutáneas limitantes de la dosis en las ratas y fueron las principales responsables de la morbimortalidad. No se observaron lesiones cutáneas en los monos.

Los signos clínicos de toxicidad gastrointestinal fueron limitantes de la dosis en los monos. En las ratas, se observó toxicidad grave (STD10) en dosis correspondientes a 1 a 2 veces el AUC humana en la dosis clínica recomendada. No se observó toxicidad sistémica relevante en los monos en dosis correspondientes a >10 veces el AUC humana en la dosis clínica recomendada.

#### Embriotoxicidad/Teratogenia

Larotrectinib no fue teratogénico ni embriotóxico cuando se administró diariamente durante el periodo de organogénesis a ratas y conejas gestantes en dosis tóxicas para las madres, por ejemplo, correspondientes a 32 veces (ratas) y 16 veces (conejas) el AUC humana en la dosis clínica recomendada. Larotrectinib atraviesa la placenta en ambas especies.

#### Toxicidad para la reproducción

No se han realizado estudios de fertilidad con larotrectinib. En los estudios de toxicidad de 3 meses de duración, larotrectinib no tuvo efecto histológico sobre los órganos reproductores masculinos de ratas y monos en las dosis más altas estudiadas correspondientes a aproximadamente 7 veces (ratas macho) y 10 veces (monos macho) el AUC humana en la dosis clínica recomendada. Además, larotrectinib no tuvo efecto sobre la espermatogénesis en las ratas.

En un estudio a dosis repetidas de 1 mes de duración en ratas, se observaron un menor número de cuerpos lúteos, una incidencia aumentada de anestro y una reducción del peso uterino con atrofia uterina; estos efectos fueron reversibles. No se observaron efectos sobre los órganos reproductores femeninos en los estudios de toxicidad de 3 meses de duración en ratas y monos en dosis correspondientes a aproximadamente 3 veces (ratas hembra) y 17 veces (monos hembra) el AUC humana en la dosis clínica recomendada.

Se administró larotrectinib a ratas jóvenes desde el día posnatal (DPN) 7 al 70. Se observó mortalidad antes del destete (antes del DPN 21) en el nivel de dosis altas correspondiente a 2,5 a 4 veces el AUC en la dosis recomendada. Se constataron efectos sobre el crecimiento y el sistema nervioso en niveles de 0,5 a 4 veces el AUC en la dosis recomendada. El aumento de peso corporal se redujo en los cachorros machos y hembras antes del destete, con un aumento posterior al destete en las hembras al final de la exposición, mientras que en los machos también se constató una reducción de la ganancia de peso corporal después del destete, sin recuperación. La reducción del crecimiento en los machos se asoció a un retraso de la pubertad. Los efectos sobre el sistema nervioso (es decir, alteraciones en la funcionalidad en las patas traseras y, probablemente, aumento del cierre palpebral) mostraron una recuperación parcial. También se notificó una reducción de la tasa de gestación a pesar de un apareamiento normal en el nivel de dosis altas.

## Genotoxicidad y carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con larotrectinib. Larotrectinib no fue mutágeno en los ensayos de mutación inversa en bacterias (Ames) ni en los ensayos de mutagénesis en mamíferos *in vitro*. Larotrectinib fue negativo en la prueba de micronúcleos murinos *in vivo* en la dosis máxima tolerada de 500 mg/kg.

## Farmacología de seguridad

La farmacología de seguridad de larotrectinib se evaluó en varios estudios *in vitro* e *in vivo* en los que se analizaron los efectos sobre los sistemas cardiovascular, nervioso central, respiratorio y GI en diversas especies. Larotrectinib no tuvo efecto adverso sobre los parámetros hemodinámicos ni sobre los intervalos ECG en las telemetrías realizadas a los monos con exposiciones ( $C_{max}$ ) aproximadamente 6 veces superiores a las exposiciones terapéuticas humanas. Larotrectinib no se asoció a hallazgos neuroconductuales en los animales adultos (ratas, ratones y monos cangrejeros) en una exposición ( $C_{max}$ ) al menos 7 veces superiores a la exposición humana. Larotrectinib no tuvo efecto sobre la función respiratoria en las ratas en exposiciones ( $C_{max}$ ) al menos 8 veces superiores a la exposición terapéutica humana. En las ratas, larotrectinib aceleró el tránsito intestinal y aumentó la secreción y acidez gástricas.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Agua purificada  
Hidroxipropil betadex 0,69  
Sucralosa (E 955)  
Citrato de sodio (E 331)  
Benzoato de sodio (E 211)  
Sabor a fresa  
Ácido cítrico (E 330)

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

2 años.

Tras la primera apertura: 10 días.  
Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).  
No congelar.

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Frasco de vidrio ámbar (tipo III), con cierre de rosca de polipropileno (PP) a prueba de niños.

Cada caja contiene dos frascos con 50 ml de solución oral cada uno.

## 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

### Instrucciones de uso:

#### *Jeringa oral*

- Utilizar una jeringa oral adecuada con marcado CE y un adaptador para el frasco (de 28 mm de diámetro) cuando corresponda.
  - Para volúmenes inferiores a 1 ml, utilizar una jeringa oral de 1 ml con graduación de 0,1 ml.
  - Para volúmenes iguales o superiores a 1 ml, utilizar una jeringa oral de 5 ml con graduación de 0,2 ml.
- Abrir el frasco: presionar el cierre de rosca del frasco y girarlo en sentido antihorario.
- Insertar el adaptador del frasco en el cuello del frasco y asegurarse de que quede bien acoplado.
- Tomar la jeringa oral y asegurarse de que el émbolo esté introducido hasta el tope. Colocar la jeringa oral en la apertura del adaptador. Invertir el frasco hacia abajo.
- Llenar la jeringa oral con una pequeña cantidad de solución tirando hacia abajo del émbolo; a continuación, empujar el émbolo hacia arriba para expulsar cualquier posible burbuja.
- Tirar hacia abajo del émbolo hasta la marca de graduación correspondiente a la cantidad prescrita en ml.
- Invertir el frasco hacia arriba y extraer la jeringa oral del adaptador del frasco.
- Empujar lentamente el émbolo dirigiendo el líquido hacia el interior de la mejilla para permitir una deglución natural.
- Cerrar el frasco con el cierre de rosca original del frasco (dejando el adaptador colocado).

#### *Sonda de alimentación nasogástrica*

- Utilizar una sonda de alimentación nasogástrica adecuada. El diámetro externo de la sonda de alimentación nasogástrica debe seleccionarse en función de las características del paciente. En la Tabla 9 se presentan los diámetros y longitudes habituales de la sonda y los volúmenes de cebado correspondientes.
- Se debe detener la alimentación y lavar la sonda con al menos 10 ml de agua. NOTA: Ver las excepciones respecto a neonatos y a pacientes con restricción de fluidos en el subpunto directamente debajo.
- Se debe utilizar una jeringa adecuada para administrar VITRAKVI a la sonda de alimentación nasogástrica.  
La sonda debe lavarse de nuevo con al menos 10 ml de agua para garantizar el suministro de VITRAKVI y para limpiar la sonda.  
Los recién nacidos y los niños con restricciones de líquidos pueden requerir un volumen de lavado mínimo de 0,5 a 1 ml o un lavado con aire para el suministro de VITRAKVI.
- Reanudar la alimentación.

**Tabla 9: Dimensiones recomendadas de la sonda por grupo de edad**

Paciente	Diámetro de la sonda para alimentaciones estándar	Diámetro de la sonda para alimentaciones de alta densidad	Longitud de la sonda (cm)	Volumen de cebado de la sonda (ml)
Recién nacido	4-5 FR	6 FR	40-50	0,25-0,5
Niño	6 FR	8 FR	50-80	0,7-1,4
Adulto	8 FR	10 FR	80-120	1,4-4,2

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Alemania

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/19/1385/004 – VITRAKVI 20 mg/ml solución oral

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 19 de septiembre de 2019

Fecha de la última renovación: 07 de julio de 2023

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL**

## **A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Germany

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### **• Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en el artículo 9 del Reglamento (CE) 507/2006 y, en consecuencia, el titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará los IPs cada 6 meses.

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

### **• Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

**E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL**

Al ser esta una autorización de comercialización condicional y según lo que establece el Artículo 14 a del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

<b>Descripción</b>	<b>Fecha límite</b>
Para confirmar aún más la eficacia del larotrectinib independiente de la histología y para investigar los mecanismos de resistencia primarios y secundarios, el TAC debe presentar un análisis agrupado del mayor tamaño de la muestra que incluya el informe final del estudio LOXO-TRK-15002 (NAVIGATE).	31 marzo 2025
A fin de seguir investigando la toxicidad a largo plazo y los efectos sobre el desarrollo del larotrectinib en pacientes pediátricos, con especial atención al neurodesarrollo, incluida la función cognitiva, el TAC debe presentar el informe final del estudio LOXO-TRK-15003 (SCOUT), que incluye los datos de seguimiento a cinco años.	31 marzo 2027

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA EXTERIOR**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

VITRAKVI 25 mg cápsulas duras  
larotrectinib

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada cápsula contiene sulfato de larotrectinib, equivalente a 25 mg de larotrectinib.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

56 cápsulas duras

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral  
**Tragar enteras.**  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Alemania

**12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/19/1385/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

VITRAKVI 25 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**ETIQUETA DEL FRASCO**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

VITRAKVI 25 mg cápsulas duras  
larotrectinib

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada cápsula contiene sulfato de larotrectinib, equivalente a 25 mg de larotrectinib.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

56 cápsulas

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

**Tragar enteras.**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE  
COMERCIALIZACIÓN**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Alemania

**12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/19/1385/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA EXTERIOR**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

VITRAKVI 100 mg cápsulas duras  
larotrectinib

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada cápsula contiene sulfato de larotrectinib, equivalente a 100 mg de larotrectinib.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

56 cápsulas duras

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral

**Tragar enteras.**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Alemania

**12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/19/1385/002

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

VITRAKVI 100 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO  
ETIQUETA DEL FRASCO**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

VITRAKVI 100 mg cápsulas duras  
larotrectinib

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada cápsula contiene sulfato de larotrectinib, equivalente a 100 mg de larotrectinib.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

56 cápsulas

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

**Tragar enteras.**  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Alemania

**12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/19/1385/002

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA EXTERIOR**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

VITRAKVI 20 mg/ml solución oral  
larotrectinib

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada ml de solución oral contiene sulfato de larotrectinib, equivalente a 20 mg de larotrectinib.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene: sacarosa, E 420, E 1520, E 218. **Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

100 ml de **solución oral**

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD  
**Usar en un plazo de 30 días tras la apertura.**

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**Conservar en nevera.**  
No congelar.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Alemania

**12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/19/1385/003

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

VITRAKVI 20 mg/ml

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**  
**ETIQUETA DEL FRASCO**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

VITRAKVI 20 mg/ml solución oral  
larotrectinib

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada ml de solución oral contiene sulfato de larotrectinib, equivalente a 20 mg de larotrectinib.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene: sacarosa, E 420, E 1520, E 218. **Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

100 ml de **solución oral**

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP  
**Usar en un plazo de 30 días tras la apertura.**

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**Conservar en nevera.**  
No congelar.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Alemania

**12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/19/1385/003

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA EXTERIOR**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

VITRAKVI 20 mg/ml solución oral  
larotrectinib

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada ml de solución oral contiene sulfato de larotrectinib, equivalente a 20 mg de larotrectinib.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene: E 211. **Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

2 x 50 ml de **solución oral**

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral  
**Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.**

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD  
**Usar en un plazo de 10 días tras la apertura.**

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**Conservar en nevera.**  
No congelar.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Alemania

**12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/19/1385/004

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

VITRAKVI 20 mg/ml

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO  
ETIQUETA DEL FRASCO**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

VITRAKVI 20 mg/ml solución oral  
larotrectinib

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada ml de solución oral contiene sulfato de larotrectinib, equivalente a 20 mg de larotrectinib.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene: E 211. **Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

50 ml de **solución oral**

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral  
**Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.**

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP  
**Usar en un plazo de 10 días tras la apertura.**

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**Conservar en nevera.**  
No congelar.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Alemania

**12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/19/1385/004

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el paciente

### VITRAKVI 25 mg cápsulas duras VITRAKVI 100 mg cápsulas duras larotrectinib

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

#### **Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.
- Este prospecto se ha redactado como si lo estuviese leyendo la persona que toma el medicamento. Si está administrando este medicamento a su hijo/a, sustituya “su” por “su hijo/a” en todo el texto.

#### **Contenido del prospecto:**

1. Qué es VITRAKVI y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar VITRAKVI
3. Cómo tomar VITRAKVI
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de VITRAKVI
6. Contenido del envase e información adicional

#### **1. Qué es VITRAKVI y para qué se utiliza**

##### **Para qué se utiliza VITRAKVI**

VITRAKVI contiene el principio activo larotrectinib.

Se utiliza en adultos, adolescentes y niños para tratar tumores sólidos (cáncer) de diversas partes del organismo que están causados por un cambio en el gen del receptor de tirosina quinasa neurotrófico (NTRK, por su sigla en inglés).

VITRAKVI solo se utiliza cuando

- estos cánceres son avanzados o se han diseminado a otras partes del organismo o cuando es probable que la cirugía para extirparlos cause complicaciones graves y
- no hay opciones de tratamiento satisfactorias.

Antes de que se le empiece a administrar VITRAKVI, su médico le realizará un análisis para determinar si tiene el cambio en el gen NTRK.

##### **Como actúa VITRAKVI**

En los pacientes con un cáncer debido a una alteración del gen NTRK, el cambio en el gen hace que el organismo fabrique una proteína anómala llamada proteína de fusión de TRK, que puede provocar un crecimiento celular incontrolado y cáncer. VITRAKVI bloquea la acción de las proteínas de fusión de TRK y puede, por lo tanto, enlentecer o detener el crecimiento del cáncer. También puede ayudar a reducir su tamaño.

Si tiene alguna duda sobre cómo actúa VITRAKVI o el motivo por el que se le ha recetado, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.

## 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar VITRAKVI

### No tome VITRAKVI

- si es alérgico a larotrectinib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

### Análisis y comprobaciones

VITRAKVI puede aumentar las concentraciones de las enzimas hepáticas ALT y AST y de la bilirrubina en la sangre. Su médico le realizará análisis de sangre antes del tratamiento y durante el transcurso del mismo para comprobar los niveles de ALT, AST y bilirrubina y evaluar la función hepática.

### Otros medicamentos y VITRAKVI

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto se debe a que algunos medicamentos pueden afectar al funcionamiento de VITRAKVI o VITRAKVI puede afectar a su modo de actuación.

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero en particular si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- unos medicamentos utilizados para tratar las infecciones fúngicas o bacterianas, llamados itraconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina y troleandomicina
- un medicamento utilizado para tratar el síndrome de Cushing, llamado ketoconazol
- unos medicamentos utilizados para tratar la infección por el VIH, llamados atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, rifabutin y efavirenz
- un medicamento utilizado para tratar la depresión, llamado nefazodona
- unos medicamentos utilizados para tratar la epilepsia, llamados fenitoína, carbamazepina y fenobarbital
- un medicamento herbal utilizado para tratar la depresión, llamado hipérico o hierba de San Juan
- un medicamento utilizado para tratar la tuberculosis, llamado rifampicina
- un medicamento utilizado para aliviar dolores intensos, llamado alfentanilo
- unos medicamentos utilizados para prevenir el rechazo tras el trasplante de un órgano, llamados ciclosporina, sirolimus y tacrolimus
- un medicamento utilizado para tratar las anomalías del ritmo cardiaco, llamado quinidina
- unos medicamentos utilizados para tratar las migrañas, llamados dihidroergotamina y ergotamina
- un medicamento utilizado para tratar el dolor de larga duración, llamado fentanilo
- un medicamento utilizado para controlar los movimientos o sonidos involuntarios, llamado pimozida
- un medicamento para ayudarle a dejar de fumar, llamado bupropion
- unos medicamentos para reducir los niveles de azúcar en sangre, llamados repaglinida y tolbutamida
- un medicamento que previene los coágulos de sangre, llamado warfarina
- un medicamento utilizado para reducir la cantidad de ácido producido en el estómago, llamado omeprazol
- un medicamento utilizado para ayudar a controlar la tensión arterial elevada, llamado valsartán
- un grupo de medicamentos utilizados para disminuir el colesterol, llamados estatinas
- medicamentos hormonales utilizados para la anticoncepción, ver la sección “anticoncepción – para el hombre y la mujer” debajo.

Si alguno de estos es su caso (o tiene dudas sobre ello), hable con su médico, farmacéutico o enfermero.

### Toma de VITRAKVI con alimentos y bebidas

No coma pomelo ni beba zumo de pomelo durante el tratamiento con VITRAKVI, ya que pueden producir un aumento de la cantidad de VITRAKVI en su organismo.

## **Embarazo y lactancia**

### Embarazo

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. No debería utilizar VITRAKVI mientras esté embarazada, ya que se desconoce su efecto sobre el feto.

### Lactancia

No dé el pecho mientras esté tomando este medicamento ni durante los 3 días siguientes a la última dosis, ya que se desconoce si VITRAKVI pasa a la leche materna.

## **Anticoncepción – para el hombre y la mujer**

Debe evitar quedarse embarazada mientras toma este medicamento.

Si está en edad de quedarse embarazada, su médico deberá hacerle una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento.

Debe utilizar métodos anticonceptivos eficaces mientras esté tomando VITRAKVI y durante al menos un mes después de la última dosis, si

- está en edad de quedarse embarazada. Si utiliza anticonceptivos hormonales, también deberá utilizar un método barrera, como un preservativo.
- tiene relaciones sexuales con una mujer que está en edad de quedarse embarazada.

Pregunte a su médico sobre el mejor método anticonceptivo para usted.

## **Conducción, circulación en bicicleta y uso de máquinas**

VITRAKVI puede causarle sensación de mareo o de cansancio. Si esto ocurre, no conduzca ni circule en bicicleta, ni use ningún tipo de herramientas o máquinas.

## **3. Cómo tomar VITRAKVI**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico, farmacéutico o enfermero.

### **Cuánto tomar**

#### **Adultos (a partir de 18 años)**

- La dosis recomendada de VITRAKVI es de 100 mg (1 cápsula de 100 mg o 4 cápsulas de 25 mg), dos veces al día.
- Su médico revisará la dosis y la modificará como resulte necesario.

#### **Uso en niños y adolescentes**

- El médico de su hijo/a determinará la dosis adecuada para él/ella en función de su peso y estatura.
- La dosis máxima recomendada es de 100 mg (1 cápsula de 100 mg o 4 cápsulas de 25 mg), dos veces al día.
- El médico de su hijo/a revisará la dosis y la modificará como resulte necesario.

Está disponible una solución oral de VITRAKVI para los pacientes que no puedan tragar las cápsulas.

### **Cómo tomar este medicamento**

- VITRAKVI puede tomarse acompañado o no de alimentos.
- No coma pomelo ni beba zumo de pomelo mientras esté tomando este medicamento.
- Trague las cápsulas de VITRAKVI enteras con un vaso de agua. No abra, mastique ni triture la cápsula, ya que tiene un sabor muy amargo.

### **Si toma más VITRAKVI del que debe**

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero o acuda inmediatamente a un hospital. Lleve consigo el envase del medicamento y este prospecto.

### **Si olvidó tomar VITRAKVI**

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas o si vomita después de tomar este medicamento. Tome la siguiente dosis a la hora habitual.

### **Si interrumpe el tratamiento con VITRAKVI**

No interrumpa el tratamiento con este medicamento sin consultar antes a su médico. Es importante que tome VITRAKVI durante tanto tiempo como le indique su médico.

Si no puede tomar el medicamento tal como le ha prescrito su médico, hable inmediatamente con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Debe **ponerse en contacto inmediatamente con su médico** si experimenta alguno de los siguientes **efectos adversos graves**:

- sensación de mareo (efecto adverso muy frecuente, puede afectar a más de 1 de cada 10 personas), hormigueo, entumecimiento o quemazón en las manos y en los pies, dificultad para caminar normalmente (efecto adverso frecuente, puede afectar hasta a 1 de cada 10 personas). Estos pueden ser síntomas de **problemas del sistema nervioso**.

Es posible que su médico decida reducir la dosis o pausar o interrumpir el tratamiento.

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si nota alguno de los siguientes efectos adversos:

**Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- puede tener un aspecto pálido y sentir el bombeo del corazón, que pueden ser síntomas de pocos glóbulos rojos (anemia)
- síntomas similares a los de la gripe, incluida fiebre, que pueden ser síntomas de pocos glóbulos blancos (neutropenia y leucopenia)
- sentirse o estar enfermo (náuseas o vómitos)
- diarrea
- estreñimiento
- dolor en los músculos (mialgia)
- sensación de cansancio (fatiga)
- aumento de enzimas hepáticas en los análisis de sangre
- aumento de peso

**Frecuentes** (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas)

- puede sangrar o presentar moratones con mayor facilidad, que pueden ser síntomas de una disminución del número de plaquetas (trombocitopenia)
- cambios en el sentido del gusto (disgeusia)
- debilidad muscular
- aumento de la “fosfatasa alcalina” en los análisis de sangre (muy frecuente en niños)

**Frecuencia no conocida** (no se sabe con qué frecuencia aparecen)

- puede experimentar una combinación de cansancio, dolor en la parte superior derecha del estómago, pérdida del apetito, náuseas o vómitos, coloración amarillenta de la piel o los ojos, moratones o sangrados con mayor facilidad y orina oscura. Estos pueden ser síntomas de problemas hepáticos

## **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de VITRAKVI**

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el frasco después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.
- No utilice este medicamento si observa que las cápsulas presentan daños.
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de VITRAKVI**

El principio activo es larotrectinib.

Cada cápsula de VITRAKVI 25 mg contiene 25 mg de larotrectinib (en forma de sulfato).

Cada cápsula de VITRAKVI 100 mg contiene 100 mg de larotrectinib (en forma de sulfato).

Los demás componentes son:

#### Cubierta de la cápsula:

- Gelatina
- Dióxido de titanio (E 171)

#### Tinta de impresión:

- Goma laca, blanqueada y desparafinada
- Laca de aluminio índigo carmín (E 132)
- Dióxido de titanio (E 171)
- Propilenglicol (E 1520)
- Dimeticona 1000

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

- VITRAKVI 25 mg se presenta como una cápsula dura de gelatina blanca y opaca (de 18 mm de largo x 6 mm de ancho), con impresión en azul de la cruz de BAYER y "25 mg" en el cuerpo de la cápsula
- VITRAKVI 100 mg se presenta como una cápsula dura de gelatina blanca y opaca (de 22 mm de largo x 7 mm de ancho), con impresión en azul de la cruz de BAYER y "100 mg" en el cuerpo de la cápsula

Cada caja contiene 1 frasco de plástico a prueba de niños que contiene 56 cápsulas duras de gelatina.

### **Titular de la autorización de comercialización**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Alemania

### **Responsable de la fabricación**

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen

Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien**

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**България**

Байер България ЕООД

Тел.: +359 (0)2 4247280

**Česká republika**

Bayer s.r.o.

Tel: +420 266 101 111

**Danmark**

Bayer A/S

Tlf: +45 45 23 50 00

**Deutschland**

Bayer Vital GmbH

Tel: +49 (0)214-30 513 48

**Eesti**

Bayer OÜ

Tel: +372 655 8565

**Ελλάδα**

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-61 87 500

**España**

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

**France**

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

**Hrvatska**

Bayer d.o.o.

Tel: +385-(0)1-6599 900

**Ireland**

Bayer Limited

Tel: +353 1 216 3300

**Ísland**

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

**Italia**

Bayer S.p.A.

Tel: +39 02 397 8 1

**Κύπρος**

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357 22 48 38 58

**Latvija**

SIA Bayer

Tel: +371 67 84 55 63

**Lietuva**

UAB Bayer

Tel. +37 05 23 36 868

**Luxembourg/Luxemburg**

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**Magyarország**

Bayer Hungária KFT

Tel:+36 14 87-41 00

**Malta**

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +35 621 44 62 05

**Nederland**

Bayer B.V.

Tel: +31-23-799 1000

**Norge**

Bayer AS

Tlf: +47 23 13 05 00

**Österreich**

Bayer Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43-(0)1-711 46-0

**Polska**

Bayer Sp. z o.o.

Tel: +48 22 572 35 00

**Portugal**

Bayer Portugal, Lda.

Tel: +351 21 416 42 00

**România**

SC Bayer SRL

Tel: +40 21 529 59 00

**Slovenija**

Bayer d. o. o.

Tel: +386 (0)1 58 14 400

**Slovenská republika**

Bayer spol. s r.o.

Tel. +421 2 59 21 31 11

**Suomi/Finland**

Bayer Oy

Puh/Tel: +358- 20 785 21

**Sverige**

Bayer AB

Tel: +46 (0) 8 580 223 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Bayer AG

Tel: +44-(0)118 206 3000

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## Prospecto: información para el paciente

### VITRAKVI 20 mg/ml solución oral larotrectinib

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

#### **Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.
- Este prospecto se ha redactado como si lo estuviese leyendo la persona que toma el medicamento. Si está administrando este medicamento a su hijo/a, sustituya “su” por “su hijo/a” en todo el texto.

#### **Contenido del prospecto:**

1. Qué es VITRAKVI y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar VITRAKVI
3. Cómo tomar VITRAKVI
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de VITRAKVI
6. Contenido del envase e información adicional

#### **1. Qué es VITRAKVI y para qué se utiliza**

##### **Para qué se utiliza VITRAKVI**

VITRAKVI contiene el principio activo larotrectinib.

Se utiliza en adultos, adolescentes y niños para tratar tumores sólidos (cáncer) de diversas partes del organismo que están causados por un cambio en el gen del receptor de tirosina quinasa neurotrófico (NTRK, por su sigla en inglés).

VITRAKVI solo se utiliza cuando

- estos cánceres son avanzados o se han diseminado a otras partes del organismo o cuando es probable que la cirugía para extirparlos cause complicaciones graves y
- no hay opciones de tratamiento satisfactorias.

Antes de que se le empiece a administrar VITRAKVI, su médico le realizará un análisis para determinar si tiene el cambio en el gen NTRK.

##### **Como actúa VITRAKVI**

En los pacientes con un cáncer debido a una alteración del gen NTRK, el cambio en el gen hace que el organismo fabrique una proteína anómala llamada proteína de fusión de TRK, que puede provocar un crecimiento celular incontrolado y cáncer. VITRAKVI bloquea la acción de las proteínas de fusión de TRK y puede, por lo tanto, enlentecer o detener el crecimiento del cáncer. También puede ayudar a reducir su tamaño.

Si tiene alguna duda sobre cómo actúa VITRAKVI o el motivo por el que se le ha recetado, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.

## 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar VITRAKVI

### No tome VITRAKVI

- es alérgico a larotrectinib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

### Análisis y comprobaciones

VITRAKVI puede aumentar las concentraciones de las enzimas hepáticas ALT y AST y de la bilirrubina en la sangre. Su médico le realizará análisis de sangre antes del tratamiento y durante el transcurso del mismo para comprobar los niveles de ALT, AST y bilirrubina y evaluar la función hepática.

### Otros medicamentos y VITRAKVI

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto se debe a que algunos medicamentos pueden afectar al funcionamiento de VITRAKVI o VITRAKVI puede afectar a su modo de actuación.

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero en particular si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- unos medicamentos utilizados para tratar las infecciones fúngicas o bacterianas, llamados itraconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina y troleandomicina
- un medicamento utilizado para tratar el síndrome de Cushing, llamado ketoconazol
- unos medicamentos utilizados para tratar la infección por el VIH, llamados atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, rifabutin y efavirenz
- un medicamento utilizado para tratar la depresión, llamado nefazodona
- unos medicamentos utilizados para tratar la epilepsia, llamados fenitoína, carbamazepina y fenobarbital
- un medicamento herbal utilizado para tratar la depresión, llamado hipérico o hierba de San Juan
- un medicamento utilizado para tratar la tuberculosis, llamado rifampicina
- un medicamento utilizado para aliviar dolores intensos, llamado alfentanilo
- unos medicamentos utilizados para prevenir el rechazo tras el trasplante de un órgano, llamados ciclosporina, sirolimus y tacrolimus
- un medicamento utilizado para tratar las anomalías del ritmo cardíaco, llamado quinidina
- unos medicamentos utilizados para tratar las migrañas, llamados dihidroergotamina y ergotamina
- un medicamento utilizado para tratar el dolor de larga duración, llamado fentanilo
- un medicamento utilizado para controlar los movimientos o sonidos involuntarios, llamado pimozida
- un medicamento para ayudarle a dejar de fumar, llamado bupropion
- unos medicamentos para reducir los niveles de azúcar en sangre, llamados repaglinida y tolbutamida
- un medicamento que previene los coágulos de sangre, llamado warfarina
- un medicamento utilizado para reducir la cantidad de ácido producido en el estómago, llamado omeprazol
- un medicamento utilizado para ayudar a controlar la tensión arterial elevada, llamado valsartán
- un grupo de medicamentos utilizados para disminuir el colesterol, llamados estatinas
- medicamentos hormonales utilizados para la anticoncepción, ver la sección “anticoncepción – para el hombre y la mujer” debajo.

Si alguno de estos es su caso (o tiene dudas sobre ello), hable con su médico, farmacéutico o enfermero.

### Toma de VITRAKVI con alimentos y bebidas

No coma pomelo ni beba zumo de pomelo durante el tratamiento con VITRAKVI, ya que pueden producir un aumento de la cantidad de VITRAKVI en su organismo.

## **Embarazo y lactancia**

### Embarazo

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. No debería utilizar VITRAKVI mientras esté embarazada, ya que se desconoce su efecto sobre el feto.

### Lactancia

No dé el pecho mientras esté tomando este medicamento ni durante los 3 días siguientes a la última dosis, ya que se desconoce si VITRAKVI pasa a la leche materna.

## **Anticoncepción – para el hombre y la mujer**

Debe evitar quedarse embarazada mientras toma este medicamento.

Si está en edad de quedarse embarazada, su médico deberá hacerle una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento.

Debe utilizar métodos anticonceptivos eficaces mientras esté tomando VITRAKVI y durante al menos un mes después de la última dosis, si

- está en edad de quedarse embarazada. Si utiliza anticonceptivos hormonales, también deberá utilizar un método barrera, como un preservativo.
- tiene relaciones sexuales con una mujer que está en edad de quedarse embarazada.

Pregunte a su médico sobre el mejor método anticonceptivo para usted.

## **Conducción, circulación en bicicleta y uso de máquinas**

VITRAKVI puede causarle sensación de mareo o de cansancio. Si esto ocurre, no conduzca ni circule en bicicleta, ni use ningún tipo de herramientas o máquinas.

## **VITRAKVI contiene:**

- **sacarosa**: puede ser perjudicial para los dientes. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.
- 22 mg de **sorbitol** en 1 ml. El sorbitol es una fuente de fructosa. Si su médico le ha indicado que usted o su hijo padecen una intolerancia a ciertos azúcares, o se les ha diagnosticado intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF), una enfermedad genética rara, en la que el paciente no puede descomponer la fructosa, consulte usted o su hijo con su médico antes de tomar este medicamento.
- menos de 1 mmol (o 23 mg) de **sodio** por 5 ml; esto es, esencialmente “exento de sodio”.
- 1,2 mg de **propilenglicol** en 1 ml. Si el bebé tiene menos de 4 semanas de edad, consulte a su médico o farmacéutico, antes de darle este medicamento, en particular si al bebé se le han administrado otros medicamentos que contengan propilenglicol o alcohol.
- **parahidroxibenzoato**: puede causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas)

## **3. Cómo tomar VITRAKVI**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico, farmacéutico o enfermero.

### **Cuánto tomar**

#### **Adultos (a partir de 18 años)**

- La dosis recomendada de VITRAKVI es de 100 mg (5 ml), dos veces al día.
- Su médico revisará la dosis y la modificará como resulte necesario.

#### **Uso en niños y adolescentes**

- El médico de su hijo/a determinará la dosis adecuada para él/ella en función de su peso y estatura.
- La dosis máxima recomendada es de 100 mg (5 ml), dos veces al día.
- El médico de su hijo/a revisará la dosis y la modificará como resulte necesario.

### **Cómo tomar este medicamento**

- VITRAKVI puede tomarse acompañado o no de alimentos.
- No coma pomelo ni beba zumo de pomelo mientras esté tomando este medicamento.
- Con este medicamento necesita un adaptador para el frasco (de 28 mm de diámetro) y una jeringa que pueda utilizarse para administrar medicamentos por la boca. Utilice una jeringa de 1 ml que tenga marcas de 0,1 ml para dosis de menos de 1 ml. Use una jeringa de 5 ml que tenga marcas de 0,2 ml para dosis de 1 ml o más.
  - Presione la cápsula de cierre del frasco y gírela en sentido antihorario para abrir el frasco.
  - Coloque el adaptador para el frasco en el cuello del frasco y asegúrese de que quede bien acoplado.
  - Empuje el émbolo completamente en la jeringa y a continuación coloque la jeringa en la apertura del adaptador. Invierta el frasco hacia abajo.
  - Llene la jeringa con una pequeña cantidad de solución tirando hacia abajo del émbolo; a continuación, empuje el émbolo hacia arriba para expulsar cualquier burbuja de gran tamaño que pueda haber en el interior de la jeringa.
  - Tire hacia abajo del émbolo hasta la marca correspondiente a la dosis en ml prescrita por su médico.
  - Invierta el frasco hacia arriba y extraiga la jeringa del adaptador.
  - Introduzca la jeringa en la boca apuntando hacia el interior de la mejilla; esto le ayudará a tragar el medicamento de forma natural. Empuje lentamente el émbolo.
  - Recolecte la cápsula de cierre del frasco y ciérrelo bien; deje el adaptador en el frasco.

Si es necesario, VITRAKVI puede administrarse por sonda de alimentación nasogástrica. Para información detallada sobre cómo hacerlo, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

### **Si toma más VITRAKVI del que debe**

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero o acuda inmediatamente a un hospital. Lleve consigo el envase del medicamento y este prospecto.

### **Si olvidó tomar VITRAKVI**

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas o si vomita después de tomar este medicamento. Tome la siguiente dosis a la hora habitual.

### **Si interrumpe el tratamiento con VITRAKVI**

No interrumpa el tratamiento con este medicamento sin consultar antes a su médico. Es importante que tome VITRAKVI durante tanto tiempo como le indique su médico.

Si no puede tomar el medicamento tal como le ha prescrito su médico, hable inmediatamente con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Debe **ponerse en contacto inmediatamente con su médico** si experimenta alguno de los siguientes **efectos adversos graves**:

- sensación de mareo (efecto adverso muy frecuente, puede afectar a más de 1 de cada 10 personas), hormigueo, entumecimiento o quemazón en las manos y en los pies, dificultad para caminar normalmente (efecto adverso frecuente, puede afectar hasta a 1 de cada 10 personas). Estos pueden ser síntomas de **problemas del sistema nervioso**.

Es posible que su médico decida reducir la dosis o pausar o interrumpir el tratamiento.

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si nota alguno de los siguientes efectos adversos:

**Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- puede tener un aspecto pálido y sentir el bombeo del corazón, que pueden ser síntomas de pocos glóbulos rojos (anemia)
- síntomas similares a los de la gripe, incluida fiebre, que pueden ser síntomas de pocos glóbulos blancos (neutropenia y leucopenia)
- sentirse o estar enfermo (náuseas o vómitos)
- diarrea
- estreñimiento
- dolor en los músculos (mialgia)
- sensación de cansancio (fatiga)
- aumento de enzimas hepáticas en los análisis de sangre
- aumento de peso

**Frecuentes** (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas)

- puede sangrar o presentar moratones con mayor facilidad, que pueden ser síntomas de una disminución del número de plaquetas (trombocitopenia)
- cambios en el sentido del gusto (disgeusia)
- debilidad muscular
- aumento de la “fosfatasa alcalina” en los análisis de sangre (muy frecuente en niños)

**Frecuencia no conocida** (no se sabe con qué frecuencia aparecen)

- puede experimentar una combinación de cansancio, dolor en la parte superior derecha del estómago, pérdida del apetito, náuseas o vómitos, coloración amarillenta de la piel o los ojos, moratones o sangrados con mayor facilidad y orina oscura. Estos pueden ser síntomas de problemas hepáticos

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de VITRAKVI**

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el frasco después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).
- No congelar.
- Una vez abierto el frasco, debe utilizar el medicamento en un plazo de 30 días después de la apertura.
- No tome el medicamento si el frasco o el cierre de rosca del frasco presentan daños o parece que tiene fugas.
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de VITRAKVI**

El principio activo es larotrectinib.

Cada ml de solución oral contiene 20 mg de larotrectinib (en forma de sulfato).

Los demás componentes son:

- Agua purificada
- Sacarosa
- Hidroxipropil betadex 0,69
- Glicerol (E 422)
- Sorbitol (E 420)
- Citrato de sodio (E 331)
- Dihidrogenofosfato de sodio dihidrato (E 339)
- Ácido cítrico (E 330)
- Propilenglicol (E 1520)
- Sorbato de potasio (E 202)
- Parahidroxibenzoato de metilo (E 218)
- Sabor a fruta cítrica
- Sabor natural

Para más información, consulte “VITRAKVI contiene:” en la sección 2.

**Aspecto del producto y contenido del envase**

VITRAKVI es una solución oral clara, de color amarillo a naranja.

Cada caja contiene 1 frasco de vidrio a prueba de niños que contiene 100 ml de solución oral.

**Titular de la autorización de comercialización**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Alemania

**Responsable de la fabricación**

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**България**

Байер България ЕООД  
Тел.: +359 (0)2 4247280

**Česká republika**

Bayer s.r.o.  
Tel: +420 266 101 111

**Danmark**

Bayer A/S  
Tlf: +45 45 23 50 00

**Deutschland**

Bayer Vital GmbH  
Tel: +49 (0)214-30 513 48

**Eesti**

Bayer OÜ  
Tel: +372 655 8565

**Ελλάδα**

Bayer Ελλάς ΑΒΕΕ  
Τηλ: +30-210-61 87 500

**España**

Bayer Hispania S.L.  
Tel: +34-93-495 65 00

**France**

Bayer HealthCare  
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

**Hrvatska**

Bayer d.o.o.  
Tel: +385-(0)1-6599 900

**Ireland**

Bayer Limited  
Tel: +353 1 216 3300

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Bayer S.p.A.  
Tel: +39 02 397 8 1

**Κύπρος**

NOVAGEM Limited  
Τηλ: +357 22 48 38 58

**Latvija**

SIA Bayer  
Tel: +371 67 84 55 63

**Lietuva**

UAB Bayer  
Tel. +37 05 23 36 868

**Luxembourg/Luxemburg**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**Magyarország**

Bayer Hungária KFT  
Tel:+36 14 87-41 00

**Malta**

Alfred Gera and Sons Ltd.  
Tel: +35 621 44 62 05

**Nederland**

Bayer B.V.  
Tel: +31-23-799 1000

**Norge**

Bayer AS  
Tlf: +47 23 13 05 00

**Österreich**

Bayer Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43-(0)1-711 46-0

**Polska**

Bayer Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 572 35 00

**Portugal**

Bayer Portugal, Lda.  
Tel: +351 21 416 42 00

**România**

SC Bayer SRL  
Tel: +40 21 529 59 00

**Slovenija**

Bayer d. o. o.  
Tel: +386 (0)1 58 14 400

**Slovenská republika**

Bayer spol. s r.o.  
Tel. +421 2 59 21 31 11

**Suomi/Finland**

Bayer Oy  
Puh/Tel: +358- 20 785 21

**Sverige**

Bayer AB  
Tel: +46 (0) 8 580 223 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Bayer AG  
Tel: +44-(0)118 206 3000

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## Prospecto: información para el paciente

### VITRAKVI 20 mg/ml solución oral larotrectinib

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

#### **Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.
- Este prospecto se ha redactado como si lo estuviese leyendo la persona que toma el medicamento. Si está administrando este medicamento a su hijo/a, sustituya “su” por “su hijo/a” en todo el texto.

#### **Contenido del prospecto:**

1. Qué es VITRAKVI y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar VITRAKVI
3. Cómo tomar VITRAKVI
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de VITRAKVI
6. Contenido del envase e información adicional

#### **1. Qué es VITRAKVI y para qué se utiliza**

##### **Para qué se utiliza VITRAKVI**

VITRAKVI contiene el principio activo larotrectinib.

Se utiliza en adultos, adolescentes y niños para tratar tumores sólidos (cáncer) de diversas partes del organismo que están causados por un cambio en el gen del receptor de tirosina quinasa neurotrófico (NTRK, por su sigla en inglés).

VITRAKVI solo se utiliza cuando

- estos cánceres son avanzados o se han diseminado a otras partes del organismo o cuando es probable que la cirugía para extirparlos cause complicaciones graves y
- no hay opciones de tratamiento satisfactorias.

Antes de que se le empiece a administrar VITRAKVI, su médico le realizará un análisis para determinar si tiene el cambio en el gen NTRK.

##### **Como actúa VITRAKVI**

En los pacientes con un cáncer debido a una alteración del gen NTRK, el cambio en el gen hace que el organismo fabrique una proteína anómala llamada proteína de fusión de TRK, que puede provocar un crecimiento celular incontrolado y cáncer. VITRAKVI bloquea la acción de las proteínas de fusión de TRK y puede, por lo tanto, enlentecer o detener el crecimiento del cáncer. También puede ayudar a reducir su tamaño.

Si tiene alguna duda sobre cómo actúa VITRAKVI o el motivo por el que se le ha recetado, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.

## 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar VITRAKVI

### No tome VITRAKVI

- es alérgico a larotrectinib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

### Análisis y comprobaciones

VITRAKVI puede aumentar las concentraciones de las enzimas hepáticas ALT y AST y de la bilirrubina en la sangre. Su médico le realizará análisis de sangre antes del tratamiento y durante el transcurso del mismo para comprobar los niveles de ALT, AST y bilirrubina y evaluar la función hepática.

### Otros medicamentos y VITRAKVI

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto se debe a que algunos medicamentos pueden afectar al funcionamiento de VITRAKVI o VITRAKVI puede afectar a su modo de actuación.

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero en particular si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- unos medicamentos utilizados para tratar las infecciones fúngicas o bacterianas, llamados itraconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina y troleandomicina
- un medicamento utilizado para tratar el síndrome de Cushing, llamado ketoconazol
- unos medicamentos utilizados para tratar la infección por el VIH, llamados atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, rifabutin y efavirenz
- un medicamento utilizado para tratar la depresión, llamado nefazodona
- unos medicamentos utilizados para tratar la epilepsia, llamados fenitoína, carbamazepina y fenobarbital
- un medicamento herbal utilizado para tratar la depresión, llamado hipérico o hierba de San Juan
- un medicamento utilizado para tratar la tuberculosis, llamado rifampicina
- un medicamento utilizado para aliviar dolores intensos, llamado alfentanilo
- unos medicamentos utilizados para prevenir el rechazo tras el trasplante de un órgano, llamados ciclosporina, sirolimus y tacrolimus
- un medicamento utilizado para tratar las anomalías del ritmo cardíaco, llamado quinidina
- unos medicamentos utilizados para tratar las migrañas, llamados dihidroergotamina y ergotamina
- un medicamento utilizado para tratar el dolor de larga duración, llamado fentanilo
- un medicamento utilizado para controlar los movimientos o sonidos involuntarios, llamado pimozida
- un medicamento para ayudarle a dejar de fumar, llamado bupropion
- unos medicamentos para reducir los niveles de azúcar en sangre, llamados repaglinida y tolbutamida
- un medicamento que previene los coágulos de sangre, llamado warfarina
- un medicamento utilizado para reducir la cantidad de ácido producido en el estómago, llamado omeprazol
- un medicamento utilizado para ayudar a controlar la tensión arterial elevada, llamado valsartán
- un grupo de medicamentos utilizados para disminuir el colesterol, llamados estatinas
- medicamentos hormonales utilizados para la anticoncepción, ver la sección “anticoncepción – para el hombre y la mujer” debajo.

Si alguno de estos es su caso (o tiene dudas sobre ello), hable con su médico, farmacéutico o enfermero.

### Toma de VITRAKVI con alimentos y bebidas

No coma pomelo ni beba zumo de pomelo durante el tratamiento con VITRAKVI, ya que pueden producir un aumento de la cantidad de VITRAKVI en su organismo.

## **Embarazo y lactancia**

### Embarazo

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. No debería utilizar VITRAKVI mientras esté embarazada, ya que se desconoce su efecto sobre el feto.

### Lactancia

No dé el pecho mientras esté tomando este medicamento ni durante los 3 días siguientes a la última dosis, ya que se desconoce si VITRAKVI pasa a la leche materna.

## **Anticoncepción – para el hombre y la mujer**

Debe evitar quedarse embarazada mientras toma este medicamento.

Si está en edad de quedarse embarazada, su médico deberá hacerle una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento.

Debe utilizar métodos anticonceptivos eficaces mientras esté tomando VITRAKVI y durante al menos un mes después de la última dosis, si

- está en edad de quedarse embarazada. Si utiliza anticonceptivos hormonales, también deberá utilizar un método barrera, como un preservativo.
- tiene relaciones sexuales con una mujer que está en edad de quedarse embarazada.

Pregunte a su médico sobre el mejor método anticonceptivo para usted.

## **Conducción, circulación en bicicleta y uso de máquinas**

VITRAKVI puede causarle sensación de mareo o de cansancio. Si esto ocurre, no conduzca ni circule en bicicleta, ni use ningún tipo de herramientas o máquinas.

## **VITRAKVI contiene:**

- 2 mg de **benzoato de sodio** en 1 ml.
- menos de 1 mmol (o 23 mg) de **sodio** por 5 ml; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

## **3. Cómo tomar VITRAKVI**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico, farmacéutico o enfermero.

### **Cuánto tomar**

#### **Adultos (a partir de 18 años)**

- La dosis recomendada de VITRAKVI es de 100 mg (5 ml), dos veces al día.
- Su médico revisará la dosis y la modificará como resulte necesario.

#### **Uso en niños y adolescentes**

- El médico de su hijo/a determinará la dosis adecuada para él/ella en función de su peso y estatura.
- La dosis máxima recomendada es de 100 mg (5 ml), dos veces al día.
- El médico de su hijo/a revisará la dosis y la modificará como resulte necesario.

### **Cómo tomar este medicamento**

- VITRAKVI puede tomarse acompañado o no de alimentos.
- No coma pomelo ni beba zumo de pomelo mientras esté tomando este medicamento.
- Con este medicamento necesita un adaptador para el frasco (de 28 mm de diámetro) y una jeringa que pueda utilizarse para administrar medicamentos por la boca. Utilice una jeringa de 1 ml que tenga marcas de 0,1 ml para dosis de menos de 1 ml. Use una jeringa de 5 ml que tenga marcas de 0,2 ml para dosis de 1 ml o más.
  - Presione el cierre de rosca del frasco y gírelo en sentido antihorario para abrir el frasco.
  - Coloque el adaptador para el frasco en el cuello del frasco y asegúrese de que quede bien acoplado.
  - Empuje el émbolo completamente en la jeringa y a continuación coloque la jeringa en la apertura del adaptador. Invierta el frasco hacia abajo.
  - Llene la jeringa con una pequeña cantidad de solución tirando hacia abajo del émbolo; a continuación, empuje el émbolo hacia arriba para expulsar cualquier burbuja de gran tamaño que pueda haber en el interior de la jeringa.
  - Tire hacia abajo del émbolo hasta la marca correspondiente a la dosis en ml prescrita por su médico.
  - Invierta el frasco hacia arriba y extraiga la jeringa del adaptador.
  - Introduzca la jeringa en la boca apuntando hacia el interior de la mejilla; esto le ayudará a tragar el medicamento de forma natural. Empuje lentamente el émbolo.
  - Recolecte el cierre de rosca del frasco y ciérrelo bien; deje el adaptador en el frasco.

Si es necesario, VITRAKVI puede administrarse por sonda de alimentación nasogástrica. Para información detallada sobre cómo hacerlo, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

### **Si toma más VITRAKVI del que debe**

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero o acuda inmediatamente a un hospital. Lleve consigo el envase del medicamento y este prospecto.

### **Si olvidó tomar VITRAKVI**

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas o si vomita después de tomar este medicamento. Tome la siguiente dosis a la hora habitual.

### **Si interrumpe el tratamiento con VITRAKVI**

No interrumpa el tratamiento con este medicamento sin consultar antes a su médico. Es importante que tome VITRAKVI durante tanto tiempo como le indique su médico.

Si no puede tomar el medicamento tal como le ha prescrito su médico, hable inmediatamente con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Debe **ponerse en contacto inmediatamente con su médico** si experimenta alguno de los siguientes **efectos adversos graves**:

- sensación de mareo (efecto adverso muy frecuente, puede afectar a más de 1 de cada 10 personas), hormigueo, entumecimiento o quemazón en las manos y en los pies, dificultad para caminar normalmente (efecto adverso frecuente, puede afectar hasta a 1 de cada 10 personas). Estos pueden ser síntomas de **problemas del sistema nervioso**.

Es posible que su médico decida reducir la dosis o pausar o interrumpir el tratamiento.

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si nota alguno de los siguientes efectos adversos:

**Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- puede tener un aspecto pálido y sentir el bombeo del corazón, que pueden ser síntomas de pocos glóbulos rojos (anemia)
- síntomas similares a los de la gripe, incluida fiebre, que pueden ser síntomas de pocos glóbulos blancos (neutropenia y leucopenia)
- sentirse o estar enfermo (náuseas o vómitos)
- diarrea
- estreñimiento
- dolor en los músculos (mialgia)
- sensación de cansancio (fatiga)
- aumento de enzimas hepáticas en los análisis de sangre
- aumento de peso

**Frecuentes** (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas)

- puede sangrar o presentar moratones con mayor facilidad, que pueden ser síntomas de una disminución del número de plaquetas (trombocitopenia)
- cambios en el sentido del gusto (disgeusia)
- debilidad muscular
- aumento de la “fosfatasa alcalina” en los análisis de sangre (muy frecuente en niños)

**Frecuencia no conocida** (no se sabe con qué frecuencia aparecen)

- puede experimentar una combinación de cansancio, dolor en la parte superior derecha del estómago, pérdida del apetito, náuseas o vómitos, coloración amarillenta de la piel o los ojos, moratones o sangrados con mayor facilidad y orina oscura. Estos pueden ser síntomas de problemas hepáticos

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de VITRAKVI**

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el frasco después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).
- No congelar.
- Una vez abierto el frasco, debe utilizar el medicamento en un plazo de 10 días después de la apertura.
- No tome el medicamento si el frasco o el cierre de rosca del frasco presentan daños o parece que tiene fugas.
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de VITRAKVI**

El principio activo es larotrectinib.

Cada ml de solución oral contiene 20 mg de larotrectinib (en forma de sulfato).

Los demás componentes son:

- Agua purificada
- Hidroxipropil betadex 0,69
- Sucralosa (E 955)
- Citrato de sodio (E 331)
- Benzoato de sodio (E 211)
- Sabor a fresa
- Ácido cítrico (E 330)

Para más información, consulte “VITRAKVI contiene:” en la sección 2.

**Aspecto del producto y contenido del envase**

VITRAKVI es una solución oral incolora, de color amarillo o naranja o roja o marrón.

Cada caja contiene 2 frascos de vidrio a prueba de niños que contiene 50 ml de solución oral cada uno.

**Titular de la autorización de comercialización**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Alemania

**Responsable de la fabricación**

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**България**

Байер България ЕООД  
Тел.: +359 (0)2 4247280

**Česká republika**

Bayer s.r.o.  
Tel: +420 266 101 111

**Danmark**

Bayer A/S  
Tlf: +45 45 23 50 00

**Deutschland**

Bayer Vital GmbH  
Tel: +49 (0)214-30 513 48

**Eesti**

Bayer OÜ  
Tel: +372 655 8565

**Ελλάδα**

Bayer Ελλάς ABEE  
Τηλ: +30-210-61 87 500

**España**

Bayer Hispania S.L.  
Tel: +34-93-495 65 00

**France**

Bayer HealthCare  
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

**Hrvatska**

Bayer d.o.o.  
Tel: +385-(0)1-6599 900

**Ireland**

Bayer Limited  
Tel: +353 1 216 3300

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Bayer S.p.A.  
Tel: +39 02 397 8 1

**Κύπρος**

NOVAGEM Limited  
Τηλ: +357 22 48 38 58

**Latvija**

SIA Bayer  
Tel: +371 67 84 55 63

**Lietuva**

UAB Bayer  
Tel. +37 05 23 36 868

**Luxembourg/Luxemburg**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**Magyarország**

Bayer Hungária KFT  
Tel:+36 14 87-41 00

**Malta**

Alfred Gera and Sons Ltd.  
Tel: +35 621 44 62 05

**Nederland**

Bayer B.V.  
Tel: +31-23-799 1000

**Norge**

Bayer AS  
Tlf: +47 23 13 05 00

**Österreich**

Bayer Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43-(0)1-711 46-0

**Polska**

Bayer Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 572 35 00

**Portugal**

Bayer Portugal, Lda.  
Tel: +351 21 416 42 00

**România**

SC Bayer SRL  
Tel: +40 21 529 59 00

**Slovenija**

Bayer d. o. o.  
Tel: +386 (0)1 58 14 400

**Slovenská republika**

Bayer spol. s r.o.  
Tel. +421 2 59 21 31 11

**Suomi/Finland**

Bayer Oy  
Puh/Tel: +358- 20 785 21

**Sverige**

Bayer AB  
Tel: +46 (0) 8 580 223 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Bayer AG  
Tel: +44-(0)118 206 3000

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.